

SÉRIE A, n° 3382

N° D'ORDRE :

4254

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

MICHELINE CHARPENTIER née MORIZE

1^{re} THÈSE. — ÉTUDE DE L'EFFET STÉRIQUE CRÉÉ PAR LE RADICAL
CYCLOHEXYL-I CYCLOHEXYLE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 17 avril 1958 devant la Commission d'examen.

MM. PRÉVOST	<i>Président.</i>
NORMANT	} <i>Examineurs.</i>
BARCHEWITZ.....	

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SÉRIE A, N° 3382

N° D'ORDRE :

4254

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

MICHELINE CHARPENTIER née MORIZE

1^{re} THÈSE. — ÉTUDE DE L'EFFET STÉRIQUE CRÉÉ PAR LE RADICAL
CYCLOHEXYL-I CYCLOHEXYLE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 17 avril 1958 devant la Commission d'examen.

MM. PRÉVOST..... *Président.*
NORMANT } *Examineurs.*
BARCHEWITZ..... }

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1960



FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen J. PÉRÈS

PROFESSEURS

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.
FOCH	T	Mécanique physique et expérimentale.	GALLIEN	T	Embryologie.
PAUTHENIER	T	Électrotechnique générale	EICHORN	T	Biologie végétale (P.C.B.)
DE BROGLIE	T	Théories physiques.	DE CUGNAC	T	Biologie végétale (P.C.B.)
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.	M ^{lle} CAUCHOIS	T	Chimie physique.
GARNIER	T	Géométrie supérieure.	THELLIER	T	Physique du Globe.
PÉRÈS	T	Mécanique des fluides et applications.	L'HÉRITIER	T	Génétique.
JAUGIER	T	Physiologie générale.	GRIVET	T	Radioélectricité.
M. CURIE	T	Physique (S.P.C.N.).	PONCIN	T	Mécanique des fluides
BARRABÉ	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.	DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres.
G. DARMOIS	T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.	QUELET	T	Chimie organique.
J. BURCART	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
PLANTEFOL	T	Botanique.	CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.
GRASSÉ	T	Évolution des êtres organisés.	CUVILLIER	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.
PRÉVOST	T	Chimie organique.	JUNG	T	Pétrographie.
BOULIGAND	T	Application de l'analyse à la Géométrie	TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.	WIEMANN	T	Chimie organique et structurale.
WYART	T	Minéralogie.	JACQUINOT	T	Spectroscopie et Physique céleste.
TEISSIER	T	Zoologie.	VASSY	T	Physique de l'atmosphère.
MANGENOT	T	Biologie végétale.	DESTOUCHES	T	Théories physiques.
P. AUGER	T	Physique quantique et Relativité	M. PRUVOST	T	Géologie.
MONNIER	T	Physiologie des fonctions.	AMIEL	T	Chimie générale (P.C.B.)
PIVETEAU	T	Paléontologie.	HOCART	T	Minéralogie.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).	J.-P. MATHIEU	T	Physique (P.C.B.).
H. CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).	COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.)
LAFFITTE	T	Chimie générale.	MAY	T	Biologie animale (P.C.B.)
FAVARD	T	Mécanique générale.	CHOQUET	T	Calcul diff. et intégral.
COULOMB	T	Physique du Globe.	FELDMANN	T	Biologie (P.C.B.).
M ^{lle} COUSIN	T	Biol. animale (S.P.C.N.).	GUINIER	T	Physique génér. (P.C.B.)
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.	JOST	T	Physiologie comparée.
P. DRACH	T	Zoologie.	FORRET	T	Calcul des probabilités.
KASTLER	T	Physique.	SCHWARTZ	T	Méthodes mathématiques de la Physique.
EPHRAÏM	T	Génétique.	CHOUARD	T	Physiologie végétale.
WURMSER	T	Biol. physico-chimique.	MALAVARD	T	Aviation.
RIVIÈRE	T	Géologie (S.P.C.N.).	BRIELOT	T	Calcul différentiel.
GAUTHERET	T	Biologie végétale (P.C.B.)	NORMANT	T	Chimie organ. (P.C.B.).
LUCAS	T	Recherches physiques.	BÉNARD	T	Chimie (P.C.B.).
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.	BUVAT	T	Botanique (E.N.S.).
ARNULF	T	Optique appliquée.	DUGUÉ	T	Statistiques mathématiques.
M. MORAND	T	Enseignement de Phys.	GELOSO	T	Chimie (S.P.C.N.).
SOLEILLET	T	Physique.	SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.
FORTIER	T	Mécanique expérimentale des fluides.	ULRICH	T	Physiologie végétale.
DANJON	T	Astronomie.	MARÉCHAL	T	Optique théorique et appliquée.
LAPORTE	T	Physique générale et Radioactivité.	KIRRMANN	T	Théories chimiques.
JANET	T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	CHADEFAUD	T	Botanique.
PETIT	T	Biologie maritime.	DESTRIAU	T	Physique (M.P.C.).
			M ^{lle} LE BRETON ..	T	Physiologie générale.
			SALEM	T	Mathématiques générales

PROFESSEURS (suite)

LELONG	T	Mathématiques générales.	LEDERER	T	Chimie biologique.
DEVILLERS		Anatomie et Histologie comparées.	M ^{me} DUBREIL	T	Mathématiques
EHRESMANN	T	Topologie algébrique.	M ^{me} LELONG	T	Mathématiques (E.N.S.)
FRANÇON		Physique (S.P.C.N.).	COTTE	T	Physique (M.P.C.).
GLANGEAUD	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	J.-E. DUBOIS	T	Chimie (S.P.C.N.).
GODEMENT	T	Mathémat. (M.P.C.).	LAMOTTE		Zoologie (E.N.S.).
PISOT	T	Calcul des probabilités.	MICHEL	T	Chimie (S.P.C.N.).
E. ROCH	T	Géologie.	OLMER	T	Énergétique générale.
SCHATZMANN		Astrophysique.	ROUAULT	T	Physique (Enseignem.).
TERMIER	T	Paléontologie stratigraphique.	GAUTHIER	T	Mécanique appliquée.
ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.	BARCHEWITZ		Chimie physique.
JOLIJOT	T	Physique nucléaire et Radioactivité.	BROSSEL		Physique atomique.
LENNUIER		Physique (P.C.B.).	BUSER		Biologie animale (P.C.B.)
RIZET		Génétique.	CAMUS		Biologie végétale (P.C.B.)
M ^{me} TONNELAT		Théories physiques.	CASTAING		Physique générale.
DIXMIER		Mathématiques (M.P.C.).	CURIEN		Minéralogie et cristallog.
SOUCRAY		Chimie générale (P.C.B.).	MOYSE		Physiologie végétale.
AIGRAIN		Physique (P.C.B.).	NOIROT		Évolution des êtres organisés.
BRUSSET		Chimie minérale.	PANNETIER		Chimie (P.C.B.).
M. LÉVY		Physique théorique.	POSSOMPÈS		Biologie animale (P.C.B.).
LENORMANT		Physiologie.	PULLMAN		Chimie théorique.
M ^{me} CHAIX		Chimie biologique.	TEILLAC		Physique nucléaire et Radioactivité.
M ^{me} HUREL-PY		Biologie végétale (P.C.B.).	TONNELAT		Biologie phys.-chimique.
PIAUX		Chimie (P.C.B.).	VILLÉ		Économétrie.
BRUN		Mécanique expérimentale des fluides.	WILLEMART		Chimie (P.C.B.).
			BELLAIR	T	Géologie (S.P.C.N.).

Secrétaire Général Ch MONIER.

AVANT-PROPOS

Ce travail a été effectué dans le laboratoire de Mlle Jeanne Lévy, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris. Je suis heureuse de lui exprimer ici ma reconnaissance, pour l'accueil bienveillant qu'elle m'a toujours réservé.

Je ne saurais trop exprimer ma gratitude envers Mlle Tchoubar, Maître de Recherches au C. N. R. S., qui m'a proposé le sujet de cette thèse. C'est grâce à son amicale sollicitude, à ses conseils constants et toujours judicieux, grâce à l'émulation scientifique qu'elle a su créer dans son équipe que j'ai pu réaliser ce travail. Qu'elle veuille bien trouver ici le témoignage de mon profond attachement.

Que MM. les Professeurs Prévost, Normand et Barchewitz veuillent bien agréer mes respectueux remerciements pour avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse.

Je remercie chaleureusement mes collègues de travail, M. Felkin, Mmes I. Felkin, Y. Gault, G. Le Ny, M. Mayer, H. Rivière et A. Skrobek et Mlle M. Verrier, pour leurs utiles suggestions et leur contribution au cours de la rédaction de cette thèse, pour le dévouement qu'ils m'ont témoigné en me consacrant beaucoup de leur temps.

Je remercie Mme Asselineau des conseils précieux et de l'aide qu'elle m'a prodigués.

Je remercie M. le Professeur Guy et ses collaborateurs pour les spectres infra-rouges qu'ils ont bien voulu effectuer pour moi.

Je remercie également le laboratoire d'analyse de l'Ecole Normale Supérieure pour toutes les microanalyses du présent travail.

Je remercie enfin la direction du C. N. R. S., dont je suis allocataire depuis 1952, pour l'aide matérielle sans laquelle ce travail n'aurait pu être effectué.

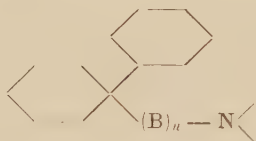
Paris, mars 1958.

ÉTUDE DE L'EFFET STÉRIQUE CRÉÉ PAR LE RADICAL CYCLOHEXYL-1 CYCLOHEXYLE (*)

Par MICHELINE CHARPENTIER

INTRODUCTION

Le but initial de ce travail était la préparation de composés du type :



B étant des chaînons de nature différente et n le nombre de ces chaînons, en vue d'étudier leur activité pharmacologique.

Comme matière première, nous avons à notre disposition l'acide cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylique :



Le problème pour nous était donc, à partir de ce composé, d'allonger et de modifier la chaîne fixée sur le radical cyclohexyl-1 cyclohexyle.

Très rapidement, nous nous sommes heurtée à des difficultés dues à l'empêchement stérique créé par le radical cyclohexyl-1 cyclohexyle sur les fonctions avoisinantes.

(*) Thèse présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Paris pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Physiques et soutenue le 16 avril 1958 devant la commission d'examen.

Aussi, pour apporter une contribution à la connaissance du rôle de l'effet stérique, avons-nous entrepris une étude plus approfondie de composés comportant ce radical. Ce radical présente en effet une configuration stérique intéressante et non étudiée jusqu'alors.

Le problème de l'effet stérique est très ancien. Le terme d'« empêchement stérique » a été lancé par Kehrman en 1889. Cette expression, originellement, traduit une gêne stérique due aux atomes voisins d'un centre réactionnel lors de l'approche d'un réactif. Cette notion permit d'interpréter correctement certains phénomènes, mais fut aussi employée abusivement pour expliquer des réactions « anormales » dont on ne comprenait pas le mécanisme ⁽¹⁾. Ces erreurs d'interprétation étaient souvent dues au faible développement de la théorie électronique et partant, au manque de connaissance des mécanismes réactionnels. En effet, les auteurs ne distinguaient pas l'effet stérique proprement dit, de la polarité de la molécule et des influences polarisantes du substituant et des solvants ; de plus, comme le dit Hughes ⁽²⁾ « une difficulté particulière a été sans aucun doute créée dans l'esprit des chercheurs par une fausse conception persistant dans les annales de la chimie, à savoir qu'un mécanisme indiqué représente la seule et l'unique voie possible pour la réaction envisagée... or, une réaction peut suivre différents mécanismes, dans des conditions peu différentes ».

Dans les 25 dernières années, l'étude du problème de l'effet stérique a fait de grands progrès ⁽³⁾. Nous donnerons ici la définition de l'importance de l'effet stérique dans le cas de composés non aromatiques ^(*) : l'importance de l'effet stérique lors d'une réaction est déterminée par la différence de compression (de tension dans certains cas particuliers) entre la molécule et l'état de transition. De cette définition il découle que l'effet stérique est susceptible de se manifester non seulement par un ralentissement de la réaction mais aussi par une accélération : en effet, si la compression est plus faible dans l'état de transition que dans la molécule, l'effet stérique se traduira par une accélération.

A titre d'exemple type, nous donnerons l'interprétation du rôle de l'effet stérique dans les réactions de substitution, réactions où *l'effet stérique se manifeste lorsque l'atome situé en α du radical encombrant est le siège réactionnel, manifestation la plus générale de l'effet stérique en série aliphatique* ⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ G. VAVON, Empêchement stérique. *Traité de Chimie organique*, t. 2, fasc. 2, Masson, Paris, pp. 851 à 940.

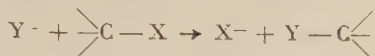
⁽²⁾ E. D. HUGUES, *Quart. Rev.*, 1948, 107.

⁽³⁾ M. S. NEWMAN, *Steric Effects in Organic Chemistry*. Wiley Sons, 1956.

^(*) En série aromatique, à cause du phénomène de la conjugaison, le problème de l'effet stérique est plus complexe.

⁽⁴⁾ E. L. ELIEL, *Steric Effects in Organic Chemistry*. Wiley Sons, 1956.

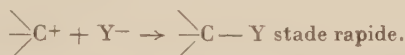
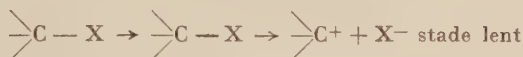
On sait qu'une même réaction de substitution



peut s'effectuer par deux mécanismes :

1° Le mécanisme communément appelé S_N1 , qui implique pour le stade déterminant la vitesse réactionnelle un état de transition où le carbone siège de la réaction ne se trouve plus lié covalentiellement qu'à trois atomes (ces trois atomes ainsi que le carbone tendent à être dans un même plan), la quatrième valence étant presque complètement rompue :

Mécanisme S_N1



2° Le mécanisme bimoléculaire communément appelé S_N2 , qui implique un état de transition où le carbone siège de la réaction se trouve lié à cinq atomes, ces cinq atomes ayant des positions spatiales bien définies (fig. 1).

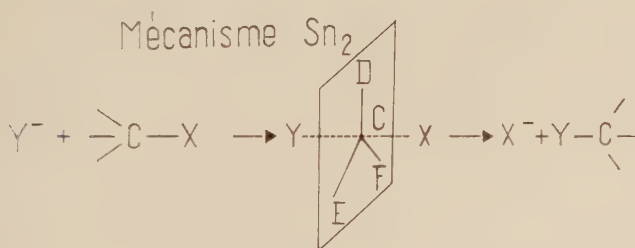


Fig. 1.

X, C et Y sont liés par des semi-valences et se trouvent alignés sur une droite perpendiculaire au plan dans lequel se trouvent l'atome de carbone C et les substituants D, E et F qui lui sont liés covalentiellement, les angles que font les liaisons étant de 120° .

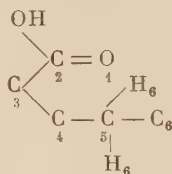
De ces données sur le déroulement stérique des deux mécanismes des réactions de substitution, il a été possible de tirer plusieurs conclusions étayées par de nombreux travaux :

1° Une compression stérique de la molécule réactante favorisera le mécanisme S_N1 , puisque l'état de transition se trouvera moins com-

primé ; dans certains cas où la molécule est particulièrement comprimée on observera même un phénomène d'accélération de la réaction (*).

2° Au contraire, une compression stérique de la molécule réactante défavorisera le mécanisme Sn_2 puisque, dans ce cas, l'état de transition se trouve encore plus comprimé et l'on observera un phénomène de ralentissement de la réaction ou même une inhibition totale de la réaction.

La définition que nous avons donnée de la grandeur de l'effet stérique a permis récemment à Newman (⁵) de « moderniser » l'hypothèse émise dès 1890 par Bischoff (**) (⁶) (⁷) pour interpréter le phénomène peu étudié en série aliphatique de la manifestation lointaine d'un empêchement stérique, au-delà de l'atome situé en α du radical encombrant (phénomène que nous avons nous-même observé, comme nous le verrons au cours de ce travail). Newman a énoncé une règle empirique qu'il a dénommée « la règle des six » et qui peut être ainsi formulée : « Plus grand est le nombre d'atomes en position 6, plus grand sera l'empêchement stérique lors des réactions comportant l'addition sur une fonction contenant une double liaison. »



Ce qui, par exemple, explique pourquoi en passant de l'acide propionique $CH_3 - CH_2 - COOH$ à l'acide tertibutyl acétique $(CH_3)_3C - CH_2 - COOH$, la vitesse d'estérification diminue de 36 fois, alors qu'en passant de l'acide acétique $CH_3 - COOH$ à l'acide triméthyl acétique $(CH_3)_3C - COOH$, elle ne diminue que de 26 fois.

L'hypothèse de Bischoff, qui admet que les atomes d'une chaîne aliphatique sont arrangés dans une structure « enroulée » et que pour cette structure, ce sont précisément les atomes en position 6 qui sont les plus proches du centre réactionnel, a permis à Newman d'interpréter ces faits en précisant que cette structure particulière provoque une

(*) Dans certains cas particuliers où, pour des raisons conformationnelles, l'ion carbonium intermédiaire ne peut pas être plan, on observera quand même pour le mécanisme Sn_1 un phénomène d'empêchement.

(⁵) M. S. NEWMAN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 4783.

(**) Il nous paraît du reste étonnant que, dans ses travaux, Newman ne mentionne pas le nom de Bischoff.

(⁶) C. A. BISCHOFF, *Ber.*, 1890, **23**, 3414.

(⁷) C. A. BISCHOFF et P. WALDEN, *Handbuch der stereochemie*. Verlag von Bechhold, Francfort-a.-M., 1894, pp. 115 à 117.

compression stérique supplémentaire dans l'état de transition de la réaction.

C'est en partant de ces données, que nous avons abordé l'étude du comportement chimique de composés comportant le radical cyclohexyl-1 cyclohexyle que nous désignerons souvent pour faciliter notre exposé par le symbole Rcy.

Ce travail ne comportera pas une évaluation quantitative de l'effet stérique créé par le radical cyclohexyl-1 cyclohexyle. L'examen des modèles du type Barton ^(*) nous a cependant permis d'évaluer qualitativement les différences de compression entre la molécule réactante et les états de transition présumés des réactions étudiées.

Notre travail comprendra trois parties :

PREMIÈRE PARTIE. — Résultats.

Chapitre Premier. — Préparations et étude de quelques composés obtenus directement à partir de l'acide cyclohexyl-cyclohexane carboxylique.

Chapitre II. — Étude des énolates magnésien et sodique de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone.

DEUXIÈME PARTIE. — Discussion.

Chapitre Premier. — Effet stérique du radical cyclohexyl-1 cyclohexyle sur le carbone situé en α .

Chapitre II. — Effet stérique du radical cyclohexyl-1 cyclohexyle lors de l'énolisation de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone.

TROISIÈME PARTIE. — Partie expérimentale.

PREMIÈRE PARTIE

RÉSULTATS

Tous les composés que nous avons préparés au cours de ce travail ont été obtenus directement ou indirectement à partir du chlorure de l'acide cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylique :



(*) D. H. R. BARTON, *Chem. Ind.*, 1956, 1136.

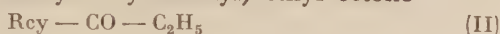
lente ⁽¹¹⁾. Notons aussi parmi les propriétés de ce composé qu'il n'est pas du tout hydrolysé par lavage avec une solution aqueuse saturée de carbonate de soude, et même avec une solution de soude à 10 p. 100, mais qu'au contraire il s'hydrolyse très facilement en présence d'une solution aqueuse de nitrate d'argent ou d'acide minéral.

Dans les paragraphes suivants nous décrirons les préparations et quelques propriétés des quatre catégories de composés mentionnées dans le schéma précédent.

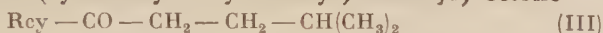
A. — Etude de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone



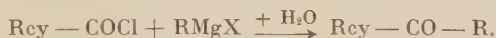
de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) éthyl cétone



de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) isoamyl) cétone



Préparations. — Ces trois cétones ont été préparées avec d'excellents rendements (de l'ordre de 90 p. 100) par une méthode aujourd'hui classique pour les cétones dont le carbonyle est encombré : le chlorure de l'acide cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylique est additionné à un réactif de Grignard ⁽¹²⁾ :



Réactions d'addition sur le carbonyle. — *Pour ces trois cétones, un certain nombre d'expériences ont montré la difficulté des réactions d'addition sur le carbone du carbonyle.*

— Il n'y a pas formation de semi-carbazones.

— Il n'y a formation d'oxime que dans le cas de la cétone (I) et encore cette réaction est-elle lente et ne s'effectue-t-elle qu'en présence de pyridine.

— L'action du bromure de méthyl magnésium ne conduit pas à l'alcool tertiaire correspondant, mais à l'énolate bromomagnésien avec un rendement quantitatif.

— Par fusion alcaline, nous n'avons jamais pu mettre en évidence la formation de l'acide cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylique.

— L'hydrogénation catalytique de la cétone (I) échoue à pression ordinaire et à température ambiante

Il est à noter que l'oxydation de ces composés par l'acide nitrique fumants s'effectue aussi très aisément (formation de l'acide $\text{Rcy} - \text{CO}_2\text{H}$).

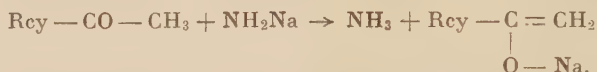
⁽¹¹⁾ M. CHARPENTIER-MORIZE, *Bull. Soc. Chim.*, 1954, 497.

⁽¹²⁾ M. S. KHARASCH et O. REINMUTH, *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*. Constables, London 1954, pp. 712 et 713.

L'ensemble de ces propriétés est assez caractéristique de cétones pour lesquelles l'attaque du carbone du carbonyle est gênée, elles étaient plus ou moins prévisibles comme nous le verrons dans la deuxième partie de ce travail.

Sodation et bromuration de la cétone $\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_3$ (I). — Les expériences relatives à ces réactions nous ont plutôt surprise.

— La sodation de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone est très lente :



Trois jours de chauffage à ébullition dans le toluène sont nécessaires pour obtenir la disparition totale de l'amidure de sodium.

— La bromuration de cette même cétone a mis en évidence un phénomène inattendu : en effet, si nous avons facilement obtenu la cétone monobromée correspondante par action du brome à température ambiante, par contre nous n'avons pas pu obtenir de bromuration par action de l'hypobromite de sodium, même en laissant le mélange réactionnel à 37° pendant 48 heures.

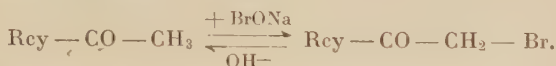
Ces derniers résultats nous ont incitée à trancher par des expériences concluantes deux questions qu'ils soulèvent :

1° Il était intéressant de savoir dans quelle mesure la bromuration en milieu acide est sensible à la présence du radical cyclohexyl-1 cyclohexyle. Aussi, avons-nous bromé simultanément la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone et la pinacolone (une demi-molécule de brome pour une molécule de chacune de ces cétones dans un mélange d'éther et de chloroforme). Nous avons choisi la pinacolone $(\text{CH}_3)_3\text{C} - \text{CO} - \text{CH}_3$ cétone méthylée car, comme la cétone (I) elle possède un radical tertiaire adjacent au carbonyle, mais avec des substituants peu volumineux. Nous avons ainsi pu mettre en évidence, après avoir vérifié qu'il n'y avait pas de transbromuration entre la pinacolone bromée et la cétone (I), que les vitesses de bromuration des deux cétones ne diffèrent pas sensiblement l'une de l'autre. Cette expérience montre en effet que la bromuration de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone est tout au plus trois fois plus lente que celle de la pinacolone, ce qui, en termes d'empêchement stérique, est insignifiant.

Les résultats de cette expérience montrent donc *qu'en milieu acide dans une solution d'éther et de chloroforme, la vitesse de bromuration de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone n'est pas notablement ralentie par la présence du radical cyclohexyl-1 cyclohexyle.*

2° Il était important de vérifier qu'effectivement la bromuration de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone n'a pas lieu en milieu alcalin.

lin. En effet, la cétone bromée résultant de cette réaction était susceptible, dès sa formation, de réagir avec les ions hydroxyles présents dans le milieu réactionnel pour redonner la cétone initiale, ou, en d'autres termes, la cétone bromée pouvait être beaucoup moins stable que la cétone non bromée (*).



Nous avons donc mis la cétone $\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_2\text{Br}$ en présence d'une solution dioxanique aqueuse de soude de même concentration que celle utilisée dans la réaction avec l'hypobromite, et nous avons constaté que cette cétone bromée est au contraire particulièrement résistante, car au bout de 48 heures à 37° nous l'avons intégralement récupérée.

Cette expérience montre donc qu'en milieu alcalin la bromuration de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone est entravée par la présence du radical cyclohexyl-1 cyclohexyle.

Essais d'alcoylation, d'hydroxyalcoylation et d'aminoalcoylation de la cétone $\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_3$ (I). — Parmi les propriétés de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone, nous devons aussi noter son absence totale de réactivité vis-à-vis des réactifs classiques d'alcoylation (amylate tertiaire de sodium + halogénure), d'hydroxyalcoylation (formol + soude) et d'aminoalcoylation (chlorhydrate d'amine + formol ou trioxyméthylène; amine + formol ou trioxyméthylène; méthylène bis-pipéridine) (*).

L'échec de l'aminoalcoylation n'est pas dû à la position défavorable de l'équilibre : la β -aminocétone dont la préparation est décrite page 612 est parfaitement stable dans les conditions de la réaction de Mannich.

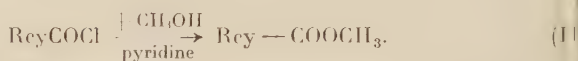
B. — Étude du cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylate de méthyle (IV) et du cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylate de β -pipéridino éthyle (V).

Préparations. — Nous ne parlerons pas de la préparation de l'ester (V), ce composé ayant déjà été décrit ⁽¹⁰⁾. L'ester (IV) a été préparé très aisément par action de l'alcool méthylique sur le chlorure de

(*) Cette dernière réaction paraissait d'autant plus vraisemblable que la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) bromométhyl cétone traitée par CH_3MgBr donne quantitativement la cétone (I)



l'acide cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylique en présence de pyridine.



Réactions effectuées. — Nous avons pu faire quelques observations relatives à la saponification de ces esters et à l'action du bromure de méthyl magnésium sur ces composés.

Saponification. — En milieu alcalin, la saponification de l'ester (IV) est pratiquement nulle.

Au contraire, en présence d'acide sulfurique concentré à froid, la saponification de ces esters est très facile : au bout de 3 minutes on obtient dans les deux cas environ 85 p. 100 d'acide cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylique. Ce résultat est d'autant plus surprenant que les esters méthylés des acides aliphatiques non encombrés ne se saponifient, par l'acide sulfurique concentré, que très lentement ⁽¹³⁾.

Action du bromure de méthyl magnésium. — L'ester (V) mis en présence d'un grand excès de bromure de méthyl magnésium ne réagit pas après un chauffage de 8 heures à ébullition de l'éther.

L'ester (IV) chauffé 16 heures également en présence d'un grand excès de bromure de méthyl magnésium, mais à ébullition de l'oxyde de butyle, donne la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone (I) avec un rendement de 65 p. 100.

L'addition du bromure de méthyl magnésium sur la fonction ester est donc très lente, de plus il n'y a formation ni de l'alcool tertiaire correspondant, ni de l'acide cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylique; alors que l'acide constitue souvent le produit de la réaction entre les organomagnésiens et les esters encombrés ⁽¹⁴⁾.

C. — Étude du paratoluènesulfonate $\text{RcyCH}_2\text{O}^+\text{fOs}$.

Préparation. — La préparation de l'alcool $\text{Rcy} - \text{CH}_2\text{OH}$ a été décrite antérieurement ⁽¹¹⁾. Le paratoluènesulfonate dérivé de cet alcool se prépare facilement par action du chlorure de l'acide paratoluènesulfonique en solution pyridinique :



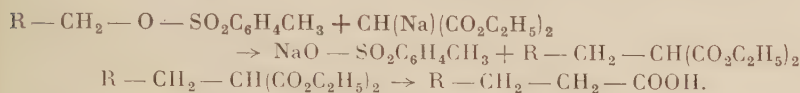
(¹¹) Un certain nombre d'essais d'aminoalcoylation ont été effectués en laissant le mélange réactionnel plusieurs mois à 37°.

(¹³) A. BRADLEY et M. E. HILL, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 1575.

(¹⁴) M. S. KHARASCH et O. REINMUTH, *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances Constable*, London, 1954, p. 567.

Réactions effectuées. — Nous avons pu faire quelques constatations relatives à la réactivité de ce composé.

1° Ce composé mis en présence de malonate d'éthyle sodé pendant 36 heures à ébullition dans le benzène est inerte, contrairement aux paratoluènesulfonates non encombrés ; il est récupéré quantitativement. Cette réaction, dont le schéma général est représenté ci-dessous, avait pour but la synthèse de l'acide $Rcy-CH_2-CH_2-COOH$ ⁽¹⁵⁾ :



2° Ce même composé réagit lentement avec INa en solution acétonique (réaction de substitution Sn_2). Au bout de 65 heures à 80°, 19 p. 100 seulement de paratoluènesulfonate ont réagi.

Les résultats de ces deux dernières expériences s'ajoutent à ceux obtenus dans le cas des cétones (I) (II) et (III) : *L'attaque, par un réactif, du carbone adjacent au radical cyclohexyl-1 cyclohexyle est empêchée, que ce carbone soit trigonal comme dans le cas des cétones, ou qu'il soit tétraédrique comme dans le cas du paratoluènesulfonate.*

CHAPITRE II

Étude des énolates magnésien et sodique de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone.

Nous avons vu dans le premier chapitre que toutes les méthodes classiques d'alcoylation, d'aminoalcoylation et d'hydroxyalcoylation de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone échouent.

Aussi avons-nous tenté l'emploi de méthodes peu classiques et même nouvelles pour réaliser ces réactions, en utilisant intermédiairement les énolates halogénomagnésien et sodique de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone (I). Nous avons vu en effet que ces énolates sont accessibles : l'énolate sodique se forme, très lentement, il est vrai, et à chaud mais il ne donne pas de réaction de condensation avec la cétone non encore sodée ; le rendement en énolate sodique est quantitatif.

(15) W. HERZ, *J. Org. Chem.*, 1955, **20**, 1062.

A. — Réactions effectuées avec l'énolate bromomagnésien de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone $\text{Rcy} - \text{C} = \text{CH}_2$.

$$\begin{array}{c} | \\ \text{OMgBr} \end{array}$$

Le tableau (A) récapitule les expériences que nous avons effectuées sur l'énolate bromomagnésien de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone. La plupart de ces réactions ont été effectuées en ajoutant le réactif à l'énolate ; seules les expériences (4 bis) et (7) ont été effectuées en ajoutant l'énolate au réactif.

TABLEAU A

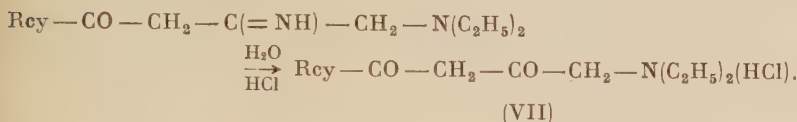
Expériences effectuées sur l'énolate bromomagnésien de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone.

Réactifs	Produits obtenus (*)
1 $\text{Br}_2 + \text{énolate}$	$\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_2\text{Br}$ (Rendt 84 p. 100) (**)
2 $\text{CO}_2 + \text{énolate}$	$\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ (Rendt 50 p. 100)
3 $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N} - \text{CH}_2 - \text{C} \equiv \text{N}$ + énolate	$\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{NH}) - \text{CH}_2 - \text{N} - (\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (Rendt $\sim$ 60 p. 100)
4 $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N} - \text{CH}_2 - \text{OC}_2\text{H}_5$ + énolate	Produit de condensation non aminé + produit aminé non identifié
4 bis Énolate $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N} - \text{CH}_2 - \text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (Rendt 75 p. 100) (VI)
5 $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{Cl}$ + énolate	$\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (Rendt 6 p. 100)
6 $(\text{CH}_3)_2\text{CH} - \text{CH}_2\text{Br}$ + énolate (Br_2Mg ou Cl_3Fe)	Pas de réaction même en chauffant plusieurs heures à ébullition de l'oxyde de butyle
7 Énolate + CH_3CHO	$(\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_3$ + $\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{CHOH} - \text{CH}_3)$ (Rendt $\sim$ 60 p. 100)

(*) Nous ne mentionnons pas dans cette colonne la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone dont nous avons toujours isolé une certaine quantité.
 (**) Les rendements indiqués dans ce tableau sont calculés à partir de l'énolate bromomagnésien.

A notre connaissance, seules les réactions (1) (2) et (7) appliquées à divers énoates halogénomagnésiens se trouvent mentionnées dans la littérature ⁽¹⁶⁾.

La réaction (3) est intéressante car elle ouvre une voie d'accès à diverses β -dicétones; en effet par hydrolyse acide l'imine obtenue se transforme en cétone :



La comparaison des expériences (4) et (4 bis) montre l'importance de l'ordre d'addition des réactifs.

La réaction (4 bis) nous a permis de réaliser l'alaminoalcoylation de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone. De plus en réalisant par cette méthode l'alaminoalcoylation de la pinacolone, nous avons montré que cette méthode d'alaminoalcoylation est susceptible d'être généralisée aux cétones α -trisubstituées du type $\text{>C} - \text{CO} - \text{CH}_3$; or, ce sont précisément pour ces cétones que la réaction de Mannich échoue ou donne de très mauvais rendements ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾.

Enfin, la réaction (7) montre que l'hydroxyalcoylation de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone est possible par l'intermédiaire de l'énoate bromomagnésien correspondant.

Nous noterons ici quelques propriétés curieuses des composés (VI) et (VII) que nous avons observées lors de l'identification de ces deux composés.

1° La β -amino cétone (VI) $\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ est remarquablement stable en milieu acide : le chlorhydrate de ce composé chauffé 5 heures en milieu fortement acide avec entraînement à la vapeur, au lieu de conduire à la cétone éthylénique attendue ⁽²⁰⁾ est récupéré dans son intégralité. L'iodométhylate de cette même cétone, placé dans les conditions de la réaction d'Hofmann ne conduit pas non

⁽¹⁶⁾ M. S. KHARASCH et O. REINMUTH, *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*. Constable, London, 1954, pp. 180, 194, 348, 729.

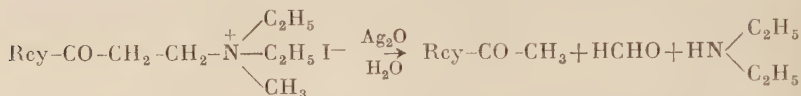
⁽¹⁷⁾ C. MANNICH et W. HOF, *Arch. Pharm.*, 1927, **265**, 589.

⁽¹⁸⁾ C. MAYER, *Thèse Paris*, 1939, 26.

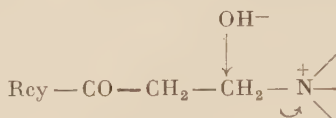
⁽¹⁹⁾ H. E. ZAUG, M. FREIFELDER et B. W. HORROM, *J. Org. Chem.*, 1950, **15**, 1191.

⁽²⁰⁾ F. F. BLICKE, *Organic Reactions*. Wiley Sons, 1942, **1**, 303.

plus à la cétone éthylénique attendue mais à la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone et à du formol résultant de la coupure de la molécule :



Cette coupure peut s'interpréter par la formation dans le milieu réactionnel du cétole $\text{Rcy}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ résultant d'une réaction de substitution :



Il est connu en effet que cette réaction peut avoir lieu dans les conditions de la réaction d'Hofmann ⁽²¹⁾. Le cétole est ensuite susceptible de subir au sein du milieu réactionnel, qui est fortement basique, la réaction inverse de l'hydroxyalcoylation :



2° La β -dicétone (VII) $\text{Rcy}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ chauffée plusieurs heures avec de la potasse méthanolique ne conduit pas à l'acide cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylique ou à la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone, mais reste intacte. Cependant, mis en contact avec de l'acide nitrique fumant, ce composé donne l'acide cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylique.

B. — Réactions effectuées avec l'énolate sodique
de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone $\text{Rcy}-\text{C}=\text{CH}_2$.

$$\begin{array}{c} | \\ \text{O}-\text{Na} \end{array}$$

Le tableau B récapitule les expériences que nous avons effectuées.

Les réactions (9) et (10) de ce tableau montrent que par l'intermédiaire de l'énolate sodique l'alcoylation de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone est possible.

La réaction (13) montre que l'aminoalcoylation de cette même cétone est aussi possible par l'intermédiaire de l'énolate sodique. A notre connaissance, l'aminoalcoylation d'une cétone par l'intermédiaire de

⁽²¹⁾ W. HANHART et C. K. INGOLD, *J. Chem. Soc.*, 1927, 997.

l'énolate sodique n'a encore jamais été effectuée. Il est à noter que les expériences (14) et (15) montrent qu'une telle réaction est particulièrement sensible à la nature du solvant.

TABLEAU B

Expériences effectuées sur l'énolate sodique de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone.

Réactifs	Conditions de la réaction	Produits obtenus (*)
8 Br_2	Réaction instantanée à froid.	$\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_2\text{Br}$ (Rend 80 p. 100)
9 $\text{BrCH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Chauffage de la solution toluénique à ébullition pendant 15 jours.	$\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (Rend 50 p. 100)
10 $\text{Cl} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Chauffage à ébullition de la solution toluénique pendant 6 heures.	$\text{Rcy} - \text{CO} - (\text{CH}_2)_3 - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (Rend 40 p. 100)
11 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Chauffage de la solution toluénique à ébullition pendant 1/4 d'heure.	Pas de réaction
	Chauffage de la solution toluénique à ébullition pendant 18 heures.	Pas de réaction
12 CH_3CHO	A froid.	$\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_3$ + $\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{CHOH} - \text{CH}_3$ (Rend $\sim$ 10 p. 100)
13 Trioxyméthylène + $\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Addition de diméthyl formamide et chauffage à reflux pendant 16 heures.	$\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (Rend 20 p. 100)
14 Formol (solution aqueuse) + $\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Addition d'alcool isomylque et chauffage à reflux pendant 16 heures.	Pas de réaction
15 Trioxyméthylène + $\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Addition de dioxane. Chauffage à reflux pendant 16 heures.	Pas de réaction

(*) Nous ne mentionnons pas dans cette colonne la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone dont nous isolons toujours une certaine quantité.

DEUXIÈME PARTIE

DISCUSSION

Les résultats rapportés dans la première partie de cet exposé montrent que l'effet stérique du radical cyclohexyl-1 cyclohexyle s'exerce non seulement sur le carbone situé en α de ce radical mais aussi sur le carbone situé en β et les atomes portés par ce dernier.

Nous nous proposons dans ce qui va suivre de discuter ces résultats en nous appuyant sur les données théoriques et expérimentales concernant le rôle du facteur stérique.

Conformation du radical cyclohexyl-1 cyclohexyle.

Tout au long de cette discussion nous avons admis une conformation définie du radical cyclohexyl-1 cyclohexyle. Il est connu que la conformation chaise d'un cycle cyclohexyle est la plus stable ⁽²²⁾ ⁽²³⁾.

Nous avons donc admis pour chacun des cycles la conformation chaise.

Il est connu aussi que si un même carbone d'un cycle cyclohexanique porte deux substituants différents la conformation la plus avantageuse d'un tel composé sera celle où le substituant le plus volumineux se trouve en position équatoriale. Bibliographie détaillée ⁽²⁴⁾.

Nous avons donc admis aussi que *les deux cycles du radical cyclohexyl-1 cyclohexyle sont en position équatoriale l'un par rapport à l'autre*. Effectivement, l'examen des modèles, du type Barton ⁽⁸⁾ ou du type Stuart, montre une interaction beaucoup plus grande entre les deux cycles cyclohexaniques lorsque ces derniers sont en position axiale l'un par rapport à l'autre, ou si l'un est axial et l'autre équatorial.

Ces deux conditions structurales étant admises, pour trouver la position privilégiée des différents groupements fonctionnels reliés au radical cyclohexyl-1 cyclohexyle, nous nous sommes servie des modèles du type Barton et nous avons cherché la position dans laquelle la distance moyenne entre les atomes est la plus grande.

⁽²²⁾ D. H. R. BARTON, *J. Chem. Soc.*, 1953, 1027.

⁽²³⁾ H. D. ORLOFF, *Chem. Rev.*, 1954, 54, 347.

⁽²⁴⁾ H. D. ORLOFF, *Chem. Rev.*, 1954, 54, 347.

La conformation la plus privilégiée de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone par exemple est représentée par le schéma suivant (fig. 2) :

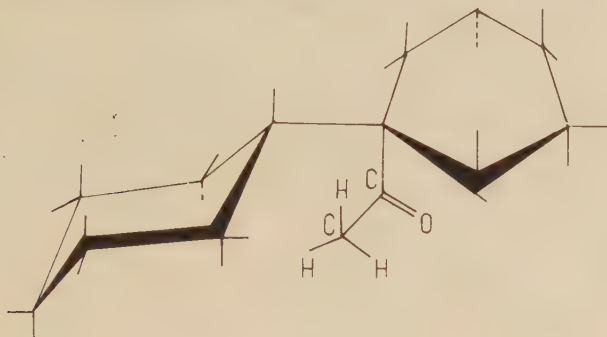


Fig. 2.

Il faut noter qu'un grand nombre de conformations de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone, par exemple, impliquent une contrainte stérique de la molécule. Par conséquent, lors d'un processus réactionnel donné, l'exigence stérique de l'état de transition est susceptible de diminuer encore le nombre des conformations privilégiées de la molécule. Certains états de transition peuvent imposer entre plusieurs atomes une distance inférieure à la somme de leurs rayons de Van der Waals, ce qui peut entraîner une très forte augmentation de la force d'interaction entre ces atomes. Il est admis, en effet, que pour une distance inférieure aux rayons de Van der Waals, l'interaction entre deux atomes est une fonction exponentielle de l'inverse de cette distance ⁽²⁵⁾.

CHAPITRE PREMIER

Effet stérique du radical cyclohexyl-1 cyclohexyle sur le carbone situé en α

L'objet du présent travail étant de déterminer le rôle du radical cyclohexyl-1 cyclohexyle dans les propriétés chimiques des divers composés que nous avons étudiés, nous discuterons nos résultats en fonction des données actuelles du problème de l'effet stérique exposées dans l'introduction générale de ce travail.

⁽²⁵⁾ D. H. R. BARTON et R. C. COOKSON, *Quart. Rev.*, 1956, 44.

A. — Réactions dont le stade déterminant la vitesse réactionnelle implique le passage par un ion acylium (mécanisme du type S_N1).

Nous ne développerons pas la discussion pour de telles réactions. En effet il est connu que ces réactions ne sont pas sensibles à l'empêchement stérique. Bibliographie détaillée⁽²⁶⁾. Les ions acyliums ($R-C=O^+$) étant moins comprimés que la molécule initiale. Le tableau C suivant ne fait que récapituler de telles réactions pour lesquelles nous n'avons effectivement pas observé un phénomène d'empêchement stérique.

TABLEAU C
Réactions non sensibles à l'empêchement stérique.

Composés	Réactions
$Rcy - COCl$	Hydrolyse par une solution aqueuse de NO_3Ag ou d'acide minéral.
$Rcy - COOR$ $R = CH_3$ (IV)	Hydrolyse par SO_4H_2 concentré (*).
$R = CH_2 - CH_2 - N$  (V)	

(*) Si l'on compare les résultats de ces expériences à ceux obtenus par Bradley et Hill (13) pour la saponification dans ces mêmes conditions d'esters peu encombrés, on est tenté de conclure que le radical cyclohexyl-1 cyclohexyle est favorable à la formation de l'ion acylium.

B. — Réactions dont le stade déterminant la vitesse réactionnelle implique l'addition d'un réactif typiquement nucléophile (mécanisme S_N2 et addition sur un carbonyle).

Nous ne développerons pas non plus la discussion pour ces réactions ; en effet, il est connu qu'elles sont très sensibles à l'empêchement stérique [Bibliographie détaillée⁽²⁶⁾, p. 201 à 248], les différents

(*) Si l'on compare les résultats de ces expériences à ceux obtenus par Bradley et Hill⁽¹³⁾ pour la saponification dans ces mêmes conditions d'esters peu encombrés, on est tenté de conclure que le radical cyclohexyl-1 cyclohexyle est favorable à la formation de l'ion acylium.

⁽²⁶⁾ M. S. NEWMAN, *Steric Effects in Organic Chemistry*. Wiley Sons, 1956, pp. 218, 219, 225 et 226

états de transition étant tous plus comprimés que la molécule initiale. Le tableau D ne fait que récapituler les réactions de ce type pour lesquelles nous avons observé un empêchement stérique certain.

TABLEAU D

Réactions sensibles à l'empêchement stérique.

Composés	Réactions
Rey — COCl	Formation d'amides. Hydrolyse alcaline.
Rey — CO — R R = CH ₃ (I) R = C ₂ H ₅ (II) R = CH ₂ — CH ₂ — CH  (III)	Formation de semicarbazones. Formation d'oximes.
Rey — COOR R = CH ₃ (IV) R = CH ₂ — CH ₂ — N  (V)	Hydrolyse alcaline.
Rey — CH ₂ — OSO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃	Réaction avec le malonate sodé. Réaction avec l'iode de sodium.

C. — Réactions avec les organomagnésiens.

Le tableau E rappelle les réactions que nous avons effectuées avec le bromure de méthyl magnésium.

Certains de ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par d'autres auteurs, en effet :

1° Seuls les chlorures d'acide dont le carbonyle est encombré sont susceptibles, avec un réactif de Grignard, de conduire à une cétone et non pas à un alcool tertiaire [Bibliographie détaillée ⁽²⁷⁾, p. 712 et 715].

2° De nombreux travaux ont montré que parmi les réactions compétitives résultant de l'action d'un réactif de Grignard sur une cétone

⁽²⁷⁾ M. S. KHARASCH et O. REINMUTH, *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, 1954.

TABLEAU E

Réactions étudiées	Composés isolés	Composés devant « normalement » se former mais non obtenus
$\text{Rcy} - \text{COCl} + \text{CH}_3\text{MgBr}$	$\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_3$ (Rend 84 p. 100)	$\text{Rcy} - \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$
$\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_2\text{R} + \text{CH}_3\text{MgBr}$ R = H (I) R = CH_3 (II) R = $\text{CH}_2 - \text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ (III)	$\text{Rcy} - \text{C} = \text{CHR}$ $ $ OMgBr (Rend 100 p. 100)	$\text{Rcy} - \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{R} \end{array}$
$\text{Rcy} - \text{COOR} + \text{CH}_3\text{MgBr}$ R = CH_3 (IV) R = $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array}$ (V)	$\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_3$ (Rend 65 p. 100) (seulement pour V)	$\text{Rcy} - \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
$\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_2\text{Br} + \text{CH}_3\text{MgBr}$	$\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_3$ (Rend 94 p. 100)	$\text{Rcy} - \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{Br} \\ \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$ et $\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$

(addition, émolisation et réduction) (*) la réaction conduisant à l'alcool tertiaire correspondant (addition) est la réaction la plus sensible à l'encombrement stérique [Bibliographie détaillée (²⁷), p. 166 à 176].

3° Les études de l'action d'un réactif de Grignard sur une cétone α -halogénée ont montré que la formation d'une halohydrine ne peut s'effectuer que si l'addition du réactif au carbonyle se fait facilement ; dans le cas contraire il y a formation d'une cétone saturée avec formation intermédiaire d'un émolate bromomagnésien [Bibliographie détaillée (²⁷), p. 181 à 196].

Quant aux résultats obtenus dans le cas des esters (IV) et (V) ils sont assez inattendus :

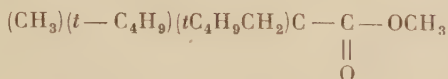
— Nous n'avons pas constaté la formation de l'acide cyclohexyl-1

(*) Le bromure de méthyl magnésium que nous avons utilisé ne peut pas être un réactif réducteur.

cyclohexane carboxylique, or la réaction généralement observée dans le cas d'esters encombrés est une réaction de coupure conduisant à l'acide correspondant [Bibliographie ⁽²⁷⁾, p. 567].

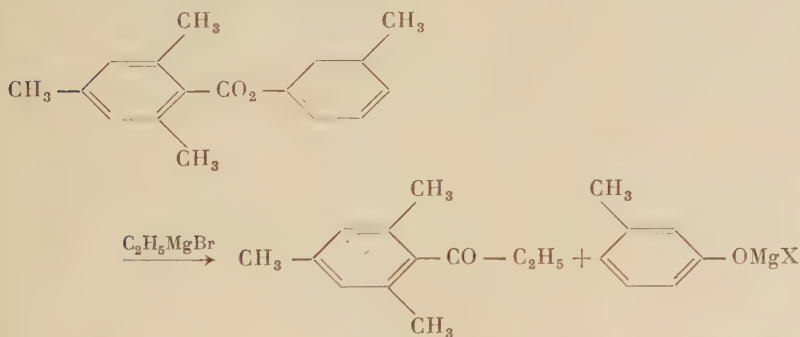


Il est vrai que cette dernière réaction a surtout été constatée dans le cas d'esters aromatiques et que, dans le cas d'un ester méthylé aliphatique comme :



le rendement en acide de coupure est seulement de 13 p. 100, le reste du produit étant de l'ester inchangé.

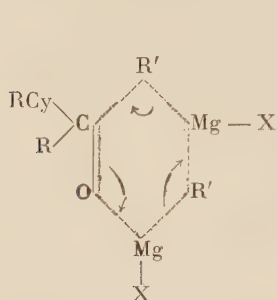
— La formation d'une cétone lors de l'action d'un réactif de Grignard sur un ester n'est pas une réaction courante [Bibliographie ⁽²⁷⁾, p. 561]. Elle a surtout été mise en évidence dans le cas d'esters non encombrés réagissant avec un organomagnésien volumineux ; l'un des rares exemples d'une réaction comparable à la nôtre est l'action du bromure d'éthyl magnésium sur le mésitylène carboxylate de méthyl phényle qui conduit à la mésityl éthyl cétone :



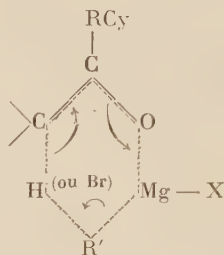
Les mécanismes des réactions des composés carboxylés avec les réactifs de Grignard ne sont pas bien connus, particulièrement dans le cas des chlorures d'acide. Cet état de choses est dû à ce que la structure exacte d'un organomagnésien est encore mal connue. L'objet du présent travail n'étant pas de discuter les arguments en faveur ou à l'encontre de tel ou tel mécanisme réactionnel, mais seulement d'examiner les mécanismes proposés en fonction de leur aptitude à interpréter nos résultats, nous n'exposerons pas les différends entre les auteurs.

Pour les réactions des cétones, les mécanismes le plus généralement

adoptés ⁽²⁸⁾ impliquant un état de transition cyclique, sont susceptibles d'interpréter nos résultats. Le schéma suivant représente ces états de transition : l'état de transition (1) pour la formation d'un alcool tertiaire à partir d'une cétone ou d'une cétone α -halogénée et l'état de transition (2) pour la formation d'un énolate halogénomagnésien à partir d'une cétone ou d'une cétone α -halogénée.



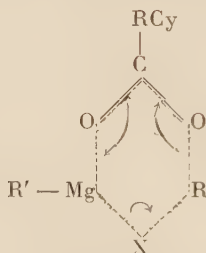
Etat de transition (1)
(Formation d'un alcool tertiaire
à partir d'une cétone)



Etat de transition (2).
(Formation d'un énolate
à partir d'une cétone)

L'examen des modèles dans le cas de nos composés (cétone et cétone α -bromée) montre que si la formation de (2) est facile, le cycle se formant du côté le plus dégagé de la molécule, il n'en est pas de même pour celle de (1) qui implique une importante contrainte stérique. Il s'ensuit que dans ce cas, seul l'énolate (état de transition 2) se forme.

Quant au mécanisme proposé par Kharasch et Reinmuth ⁽²⁷⁾, p. 567, pour la formation d'un acide à partir d'un ester, nos résultats paraissent



Etat de transition (3)
(Formation d'un acide à partir d'un ester)

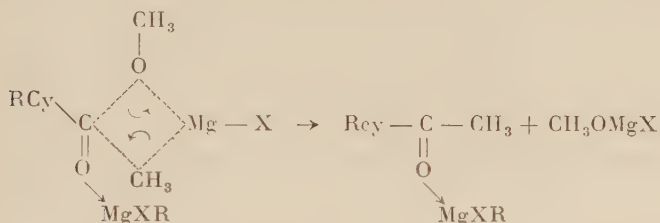
sent le mettre en doute. En effet, dans notre cas la formation du complexe de transition (3) tout comme celle de l'état de transition (2) se ferait du côté le plus dégagé de la molécule. On ne conçoit donc pas

⁽²⁸⁾ C. G. SWAIN et H. B. BOYLES, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 870.

pourquoi sa formation serait entravée. Le fait que cette réaction semble beaucoup plus facile en série aromatique qu'en série aliphatique, pourrait, par analogie avec l'un des mécanismes privilégiés de l'hydrolyse des esters encombrés, suggérer le passage, à un moment donné, par un ion acylium beaucoup plus stable en série aromatique qu'en série aliphatique :



Enfin, comme le suggèrent également Kharasch et Reinmuth [(21), p. 572], pour des raisons stériques il est difficile dans notre cas et dans celui du mésitylène carboxylate de *m*.méthyl phényle, de concevoir la formation d'une cétone à partir de ces esters par un mécanisme impliquant l'attaque nucléophile du carbone du carbonyle. Il serait plus raisonnable, à notre avis, d'envisager un mécanisme « concerté » cyclique dont l'état de transition est représenté approximativement par le schéma suivant :



CHAPITRE II

Effet stérique du radical cyclohexyl-1 cyclohexyle lors de l'énolisation de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone.

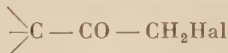
Nous avons montré dans la première partie de ce travail que si la bromuration en milieu acide de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone n'est pas gênée d'une façon notable par la présence du radical cyclohexyl-1 cyclohexyle, par contre la bromuration en milieu alcalin de cette même cétone est fortement entravée.

Cette constatation surprenante au premier abord, peut cependant être rapprochée de certains faits observés dans le cas de cétones indiquant par leurs propriétés un encombrement stérique de la fonction carbonyle analogue ou supérieur à celui que nous avons mis en évidence

pour la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone. Par exemple l'acétomésitylène $(\text{CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2 - \text{CO} - \text{CH}_3$ et la cétone aliphatique :

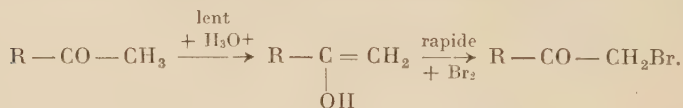


donnent normalement en milieu acide les cétones monobromées correspondantes, mais en présence d'hypobromite de sodium ne conduisent qu'aux cétones dihalogénées ⁽²⁹⁾ ⁽³⁰⁾. Or, il est connu qu'en milieu alcalin la présence d'un halogène en α du carbonyle d'une cétone :

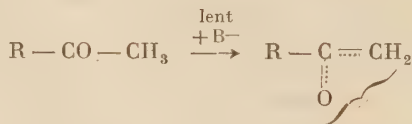


accélère tellement la bromuration qu'il est généralement impossible de s'arrêter à la cétone dihalogénée ⁽³¹⁾. On obtient la cétone trihalogénée qui elle-même se coupe sous l'action de l'ion hydroxyle (réaction de l'haloforme) en $\text{>C} - \text{COOH} + \text{CHHalBr}_2$. Dans le cas où le carbonyle est encombré, la réaction de coupure est empêchée ⁽³²⁾.

Il a été montré par Lapworth en 1904 ⁽³³⁾ que la vitesse de bromuration d'une cétone en milieu acide est indépendante de la concentration en halogène. Dès cette époque, il émit l'hypothèse que la vitesse de bromuration n'était en fait que la vitesse d'énolisation de la cétone :



Cette hypothèse fut confirmée ultérieurement et appliquée par Bartlett en 1934 ⁽³⁴⁾ au milieu alcalin, la vitesse de bromuration dans ce milieu mesurant la vitesse de la transformation de la cétone en ion énolate carbéniate :



Certains auteurs, dont Ingold ⁽³⁵⁾ considèrent que la vitesse de bromuration en milieu alcalin est aussi égale à la vitesse d'énolisation,

⁽²⁹⁾ R. JOHNSON et R. C. FUSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 1935, **57**, 919.

⁽³⁰⁾ F. C. WHITMORE et C. T. LESTER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, **64**, 1247.

⁽³¹⁾ E. P. KOHLER et H. M. SONNICHSEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1938, **60**, 2650.

⁽³²⁾ B. A. BULL et R. C. FUSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 1934, **56**, 736.

⁽³³⁾ A. LAPWORTH, *J. Chem. Soc.*, 1904, **85**, 30.

⁽³⁴⁾ P. D. BARTLETT, *J. Am. Chem. Soc.*, 1934, **56**, 967.

⁽³⁵⁾ C. K. INGOLD, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*. Cornell University Press, Ithaca, N. Y., 1953, 568.

l'ion énoate-carbéniate étant susceptible de se transformer très rapidement en éno.

En appliquant ces données à nos résultats, nous devons donc conclure que dans le cas de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone, l'énolisation catalysée par l'acide bromhydrique (solvants : éther-chloroforme) n'est pas ou n'est que peu sensible à l'encombrement stérique provoqué par le radical cyclohexyl-1 cyclohexyle mais que l'énolisation catalysée par les ions hydroxyle (solvants : eau-dioxane) est gênée par ce même radical.

Nous devons souligner ici que cette constatation explique l'échec d'un certain nombre de réactions que nous avons mentionnées dans l'exposé de nos résultats, réactions dont les mécanismes généralement admis comportent le passage par un ion énoate-carbéniate adjacent au radical cyclohexyl-1 cyclohexyle : La sodation de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone (*), l'hydroxyalcoylation, et l'aminoalcoylation en milieu alcalin (réaction de Mannich) de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone.

Ces considérations nous amènent donc à poser le problème suivant :

Pourquoi l'énolisation de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone catalysée par l'acide bromhydrique en milieu éther-chloroforme n'est-elle pas sensible à l'empêchement stérique et pourquoi au contraire la formation de l'ion énoate-carbéniate est-elle si difficile ?

L'énolisation, réaction obéissant à une catalyse acide générale et basique générale a fait l'objet de nombreux travaux, mais il faut noter que la plupart des études ont porté sur la cétone la plus simple, l'arétone et ont été effectuées en milieu aqueux. Jusqu'à présent comme le dit Bartlett⁽³⁶⁾ : « Un mécanisme détaillé de l'énolisation en accord avec tous les faits expérimentaux n'a pas été trouvé, bien que le principe de la réaction soit simple : en effet puisqu'un proton est arraché de la position α et se retrouve combiné à l'oxygène, il est raisonnable d'en déduire que les accepteurs de protons (bases) attaquent le proton en α tandis que les donneurs de proton (acides) jouent un rôle lors de l'addition d'un proton à l'oxygène. »

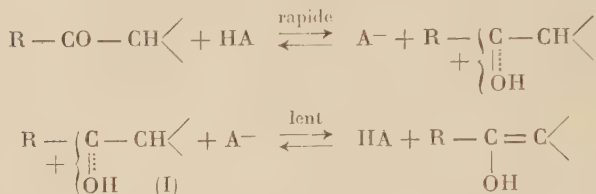
La conception la plus classique du processus de l'énolisation suppose deux mécanismes distincts pour l'énolisation catalysée par les acides

(*) Cette réaction s'apparente aussi à la formation d'un ion énoate carbéniate. En effet, d'une part, cette réaction nécessite l'attaque d'un hydrogène du méthyle par une base et d'autre part, la structure d'un énoate sodique se rapproche de celle d'un ion énoate carbéniate.

(36) P. D. BARTLETT, *Organic Chemistry Gilman*. John Wiley Sons, N. Y., 1953, 3, chap. 1^{er}.

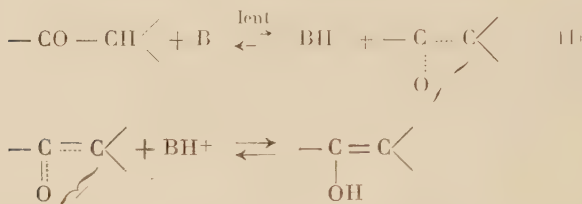
(mécanisme 1) et pour l'énolisation catalysée par les bases (mécanisme 2) ⁽³⁷⁾ ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾ ⁽⁴⁰⁾.

Mécanisme 1 (catalyse acide).



Le stade déterminant la vitesse de cette réaction serait la transformation de l'ion oxonium (I) en énol par action d'une base.

Mécanisme 2 (catalyse basique).



Le stade déterminant la vitesse de cette réaction est la transformation de la cétone en ion énolate carbéniate (II) résultant de l'attaque d'une base.

Une autre conception de l'énolisation ⁽⁴¹⁾ suppose un seul et même mécanisme de l'énolisation (mécanisme concerté) pour la catalyse acide et pour la catalyse basique. D'après cette hypothèse, l'énolisation résulterait d'un triple choc moléculaire. Cette conception est actuellement très controversée, notamment par Bell ⁽⁴²⁾.

La caractéristique commune des états de transition des stades déterminant la vitesse de l'énolisation, tant pour la catalyse acide que pour la catalyse basique, serait donc l'intervention d'une base. En milieu aqueux et pour l'acétophénone, Zucker et Hammett ⁽⁴³⁾ ont pu préciser

⁽³⁸⁾ L. P. HAMMETT, *Physical Organic Chemistry*, McGraw Hill Company Inc., N. Y., 1940, 276.

⁽³⁹⁾ K. J. PEDERSEN, *Trans. Farad. Soc.*, 1938, **34**, 237.

⁽⁴⁰⁾ R. P. BELL, *Acid-Base Catalysis*, Oxford University Press, 1949, pp. 135 à 143.

⁽⁴¹⁾ C. B. SWAIN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 45-78.

⁽⁴²⁾ R. P. BELL et P. JONES, *J. Chem. Soc.*, 1953, 88.

⁽⁴³⁾ L. ZUCKER et L. P. HAMMETT, *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, **61**, 2785.

l'intervention de la base lors de l'énolisation catalysée par les acides en mettant en évidence que le logarithme de la constante k de la vitesse de l'énolisation est une fonction linéaire du logarithme de la concentration en ions hydroxonium et non pas une fonction linéaire de la fonction acidité H_0 : ce résultat est en faveur d'une participation de la base H_2O à l'état de transition.

Des études récentes ⁽⁴⁴⁾ ⁽⁴⁵⁾ suggèrent quelques données supplémentaires sur les états de transition de l'énolisation :

1° La structure de l'état de transition serait plus proche de la structure énoïque que de la structure cétonique, ou, en d'autres termes, les angles des valences du carbone adjacent au carbonyle se rapprocheraient de ceux d'une double liaison éthylénique ; la liaison entre le carbone et l'hydrogène devant quitter la molécule serait presque complètement rompue.

2° L'hydrogène devant s'éliminer de la molécule se trouverait de préférence dans un plan perpendiculaire au plan du carbonyle (fig. 3).

Le schéma suivant représente approximativement un tel état de transition.

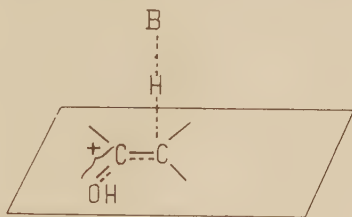


Fig. 3.

Avec ces données comment pouvons-nous interpréter nos résultats démontrant que l'énolisation des composés comportant le groupement $R_{cy}-CO-CH_2$ est gênée lors d'une catalyse basique et non pas lors d'une catalyse acide ?

1° *En ce qui concerne l'énolisation par la catalyse basique*, l'examen des modèles montre que toujours deux atomes d'hydrogène du méthyle de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone, ont une position laissant libre la direction d'attaque de la base.

Pour interpréter nos résultats, nous avons été amenée à admettre une conformation définie de l'état de transition de l'énolisation en milieu alcalin, conformation que nous avons déduite des suggestions de Corey pour le milieu acide. Nous avons admis que *cet état de transition est plus proche de l'ion énoïlate carbéniate que de la cétone et que l'hydrogène devant quitter la molécule est perpendiculaire au plan de cet ion. De plus il faut admettre que la liaison entre la base et l'hydrogène se rapproche d'une liaison covalente* (Cette dernière suggestion a été également faite par Emmons et Hawthorn ⁽⁴⁶⁾).

⁽⁴⁴⁾ E. J. COREY et R. A. SNEEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 6269.

⁽⁴⁵⁾ H. E. ZIMMERMAN, *J. Org. Chem.*, 1955, **20**, 549.

⁽⁴⁶⁾ W. D. EMMONS et M. F. HAWTHORN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 5593.

L'examen des modèles montre que dans un tel état de transition, il y a effectivement interférence stérique entre la base (OH^- dans notre cas) et l'un des cycles cyclohexaniques du radical cyclohexyl-1 cyclohexyle.

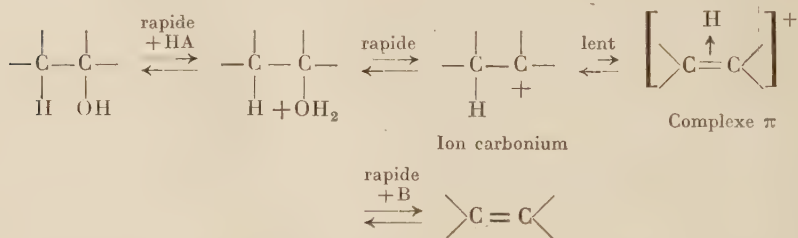
Ces considérations seraient également valables pour l'énolisation par la catalyse basique de l'acétomésitylène et de la cétone :



2° En ce qui concerne l'énolisation par la catalyse acide, en tenant compte des données sur l'état de transition résumées plus haut et en admettant en plus comme l'ont fait Emmonds et Hawthorn ⁽⁴⁶⁾ que la liaison entre la base et l'hydrogène est très lâche, il n'y a effectivement pas d'interférence stérique entre la base et l'un des cycles cyclohexaniques.

Toutes ces considérations sont donc susceptibles d'interpréter nos résultats. Cependant il nous paraît tentant d'émettre une autre hypothèse susceptible d'interpréter la non sensibilité à l'empêchement stérique de l'énolisation de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone catalysée par l'acide bromhydrique anhydre en suggérant un nouveau mécanisme de cette réaction.

L'analogie entre le processus électronique de l'énolisation et celui des réactions d'élimination a été suggéré par Hughes ⁽⁴⁷⁾. Or récemment, il a été prouvé qu'un des mécanismes possibles de cette dernière réaction est le suivant ⁽⁴⁸⁾ ⁽⁴⁹⁾ :



Le stade déterminant la vitesse de cette réaction est la transformation d'un ion carbonium en un complexe π acide conjugué de l'oléfine. Un tel complexe aurait une structure géométrique bien définie : les deux carbones de la double liaison, ainsi que les quatre atomes reliés à ces carbones, seraient dans un même plan, l'hydrogène étant dans un plan perpendiculaire à ce plan.

⁽⁴⁷⁾ E. D. HUGHES, *Nature*, 1941, **147**, 812.

⁽⁴⁸⁾ R. W. TAFT, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 5372.

⁽⁴⁹⁾ E. L. PURLEE et R. W. TAFT, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 5807 et 5811

2° Les expériences de Corey suggérant que l'état de transition se rapproche de la forme énolique, que la liaison C — H est presque complètement rompue, que l'hydrogène est de préférence dans un plan perpendiculaire au plan du carbonyle, ont été faites en milieu anhydre. Or, quel serait la structure de l'état de transition du mécanisme que nous avançons ? (formation d'un complexe π). Exactement celle suggérée par Corey.

Ce n'est évidemment que par des études ultérieures que nous pourrions infirmer ou confirmer notre hypothèse.

TROISIÈME PARTIE

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Composés nouveaux. — Les noms des composés qui se trouvent, à notre connaissance, décrits pour la première fois dans ce travail sont soulignés dans le texte lors de leur première mention (en dehors des titres de paragraphes).

Constantes. — Sauf indications contraires, les points de fusion ont été pris sur un banc chauffant de Kofler ; ils sont corrigés.

I. — Préparation et étude de quelques composés obtenus directement à partir du chlorure de l'acide cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylique.

A. — Préparation et étude de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone $\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_3$ (I), de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) éthyl cétone $\text{Rcy} - \text{CO} - \text{C}_2\text{H}_5$ (II) et de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) isoamyl cétone $\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ (III).

1) Préparation et étude de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone $\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_3$ (I). — a) Préparation de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone. — Les préparations de ce composé ont été décrites antérieurement (11).

b) Propriétés de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone. — ACTION DU CHLORHYDRATE DE SEMICARBAZIDE. — La semicarbazone n'a pu être obtenue dans les conditions habituelles ni à froid ni à chaud.

ACTION DU CHLORHYDRATE D'HYDROXYLAMINE. — L'oxime a pu être obtenue dans les conditions suivantes : 0,5 cm³ de cétone + 0,5 g de chlorhydrate d'hydroxylamine + 3,5 cm³ de pyridine anhydre + 3,5 cm³ d'alcool éthylique absolu sont chauffés à ébullition pendant 7 heures. Rendement : 0,25 g (45 p. 100). F. : 108° (Cristallisation dans C₂H₅OH 75 p. 100 ou hexane).

Calc. pour C₁₄H₂₅ON, p. 100 : N, 6,27. — Tr. : 6,09.

ACTION DU BROMURE DE MÉTHYL MAGNÉSIUM. — A 2 g de cétone (0,01 mol) sont ajoutés 9,3 cm³ de CH₃MgBr, 1,07 M (0,01 mol). La solution est chauffée à ébullition de l'éther pendant 14 d'heure. Le volume de gaz dégagé lors de la réaction correspond à la formation quantitative de l'énolate bromomagnésien.

FUSION ALCALINE. — Six essais effectués selon des méthodes différentes exposées par Meyer ⁽³¹⁾ n'ont conduit qu'à des traces d'acides de coupure non cristallins, à de la cétone initiale et à des résines.

HYDROGÉNATION CATALYTIQUE. — Les essais de réduction catalytique de la cétone soit sur Ni Raney, soit sur PtO₂ en milieu alcoolique, effectués à température et à pression ordinaires, ont été infructueux.

RÉDUCTION PAR L'HYDRURE D'ALUMINIUM ET DE LITHIUM. — La réduction effectuée à la température ambiante dans les conditions habituelles a fourni une huile très visqueuse qui a donné une phénylurthane. F. : 98°.

Calc. pour C₂₁O₂H₃₁N, p. 100 : N, 4,25. — Tr. : 4,42.

ONXYDATION PAR NO₃H FUMANT. — La réaction effectuée sur 1 g de cétone conduit à 0,9 g d'acide cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylique identique à un échantillon authentique. Rendement : 90 p. 100.

ACTION DE L'AMIDURE DE SODIUM. — 1 g d'amidure de sodium (0,026 mol) est ajouté à 5 g de cétone (0,024 mol) dans 60 cm³ de benzène anhydre. Il faut chauffer trois jours pour obtenir la disparition totale de l'amidure.

ACTION DU BROME. — 1° Préparation de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) bromo-méthyl cétone C₁₄H₂₃OBr — 5,1 cm³ de Br₂ (0,1 mol) dans 125 cm³ de CHCl₃ sont additionnés goutte à goutte à 20 g de cétone (0,096 mol) dissous dans 250 cm³ d'éther anhydre, le tout étant agité mécaniquement. Isolée à la manière habituelle.

⁽³¹⁾ H. MEYER, *Analyse et détermination de la constitution des composés organiques*. Albin Michel, Paris, 1924, pp. 527 à 529.

La (cyclohexyl-1 cyclohexyl) bromométhyl cétone est alors cristallisée dans l'alcool à 90°; F. : 48°. Rendement : 21 g (76 p. 100).

Calc. pour $C_{14}H_{23}OBr$, p. 100 : Br, 27,82. — Tr. : 27,80.

2° *Bromuration simultanée de la pinacoline et de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone.* — 1 g de pinacoline (0,01 mol) dans 50 cm³ d'éther anhydre est mélangé à 2 g de (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone (0,01 mol) + 2 gouttes d'acide acétique anhydre. 27 cm³ d'une solution chloroformique de Br₂, 1,85 M (0,005 mol) sont ajoutées goutte à goutte, le tout étant agité constamment à la main. Après traitement habituel on isole par distillation 0,65 g de pinacoline, 0,5 g de pinacoline bromée et 0,9 g d'une fraction dont le point d'ébullition est supérieur à celui de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone. E_{0,4} 110°-130°. Dans le ballon à distiller les dernières gouttes cristallisent et le point de fusion est environ de 45° ce qui correspond à celui de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) bromométhyl cétone. Un dosage effectué sur la fraction isolée par distillation indique un pourcentage de brome de 4,1 : le 1/7 de ce mélange est donc de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) bromométhyl cétone.

3° *Expérience effectuée pour vérifier que la pinacoline bromée n'est pas susceptible, par transbromuration, de bromer la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone.* — 1 g de pinacoline bromée (0,0056 mol) et 1 g de (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone (0,0048 mol) sont mélangées dans 50 cm³ d'éther anhydre et 27 cm³ de chloroforme. Pendant quelques minutes, on fait barboter dans ce mélange un courant d'acide bromhydrique anhydre. On laisse au repos pendant deux heures et après le traitement habituel, la distillation permet de récupérer intégralement les produits initiaux.

Action de l'hypobromite de sodium. — 1^{re} EXPÉRIENCE. — Une solution d'hypobromite de sodium (1 g de NaOH + 0,6 cm³ de Br₂ + 7 cm³ de H₂O) et 0,5 g de cétone en solution dioxannique (le mélange n'est pas homogène) sont agités à température ambiante pendant 8 jours. La cétone est récupérée quantitativement : il n'y a pas trace de brome.

2° EXPÉRIENCE. — Effectuée avec les mêmes proportions que celles de l'expérience précédente, mais le mélange réactionnel est mis à l'étuve à 37° pendant 48 heures. La cétone est restée intacte.

3° EXPÉRIENCE. — Une solution d'hypobromite de sodium (140 cm³ de H₂O + 22,5 g de NaOH + 15 cm³ de Br₂) est ajoutée en 4 portions à une solution de 3 g de cétone dans 50 cm³ de dioxane portée à ébullition. Un dosage de brome sur le produit brut obtenu après lavages et élimination des solvants indique un pourcentage de brome de 10,8.

Essai d'alcoylation. — A 2 g de (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone (0,01 mol) et 1,35 g de β -chloro éthyl diéthylamine (0,01 mol) dissous dans 50 cm³ de toluène anhydre, sont ajoutés 5 cm³ d'une solution d'amylate tertiaire de sodium 2,36 M (0,0118 mol). Le tout est chauffé à ébullition pendant 4 heures. Après séparation, par les méthodes habituelles, des fractions neutres et aminées, la cétone initiale est récupérée intégralement.

Essais d'aminoalcoylation. — Dans les sept expériences suivantes, la cétone initiale a été récupérée dans son intégralité par les méthodes habituelles.

EXPÉRIENCE 1. — 1 g de cétone (0,005 mol), 0,7 g de chlorhydrate de pipéridine (0,0057 mol), 0,32 g (0,0035 mol) de trioxyméthylène sont dissous dans 3,5 cm³ d'alcool isoamylique. Le tout est chauffé à ébullition pendant 20 heures.

EXPÉRIENCE 2. — 2,6 g de cétone (0,0125 mol) et 2,6 g de méthylène *bis*-pipéridine (0,0143 mol) dissous dans 10 cm³ d'alcool isoamylique sont chauffés à ébullition pendant 8 heures.

EXPÉRIENCE 3. — 2 g de cétone (0,01 mol), 2 cm³ d'une solution aqueuse à 33 p. 100 de diméthylamine (0,0147 mol) et 1,2 cm³ d'une solution aqueuse de formol à 40 p. 100 (0,016 mol) sont dissous dans 50 cm³ d'alcool à 95°. Le tout est mis dans une étuve à 37° pendant 1 mois.

EXPÉRIENCE 4. — 2 g de cétone (0,01 mol), 1,8 g de chlorhydrate de pipéridine (0,0148 mol) et 0,8 g de trioxyméthylène (0,0088 mol) sont dissous dans 25 cm³ d'alcool à 95° additionnés de 3 cm³ de dioxane. Le tout est mis à l'étuve à 37° pendant 2 mois.

EXPÉRIENCE 5. — 2 g de cétone (0,01 mol), 1,8 g de chlorhydrate de pipéridine (0,0148 mol) et 1,1 cm³ d'une solution aqueuse de formol à 40 p. 100 (0,0147 mol) sont dissous dans 20 cm³ d'alcool à 95°. Le tout est mis à l'étuve à 37° pendant 2 mois.

EXPÉRIENCE 6. — 2 g de cétone (0,01 mol), 1,2 g de pipéridine (0,0141 mol) et 1,1 cm³ d'une solution aqueuse de formol à 40 p. 100 (0,0147 mol) sont dissous dans 15 cm³ d'alcool à 95° additionnés de 3 cm³ de dioxane. Le tout est mis à l'étuve à 37° pendant 2 mois.

EXPÉRIENCE 7. — 4 g de cétone (0,0193 mol), 2,8 g de diéthylamine (0,038 mol) et 3 cm³ d'une solution aqueuse de formol à 40 p. 100 (0,04 mol) sont dissous dans 60 cm³ de diméthylformamide : le mélange est porté à ébullition pendant 16 heures.

Essai d'hydroxyalcoylation. — 5 g de cétone (0,024 mol), 0,1 g de soude (0,025 mol) et 4 g de trioxyméthylène (0,044 mol) sont dissous dans 20 cm³ d'alcool additionnés de 5 cm³ d'eau. Le tout est porté à ébullition pendant 6 heures. Après neutralisation, épuisement et élimination des solvants, la distillation redonne la cétone initiale.

2) Préparation et étude de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) éthyl cétone $\text{Rcy} - \text{CO} - \text{C}_2\text{H}_5$ (II). — *a)* Préparation de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) éthyl cétone $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$. — 4,4 g de chlorure d'acide (0,0193 mol) dissous dans 60 cm³ d'éther anhydre sont ajoutés à 60 cm³ de $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ 1,16 M (0,07 mol). Rendement : 3,7 g (87 p. 100). E_{15} : 157°-160°.

b) Propriétés de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) éthyl cétone. — **ACTION DU CHLORHYDRATE D'HYDROXYLAMINE.** — Un essai pour obtenir l'oxime, effectué dans les conditions où l'oxime de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone a été obtenue, s'est révélé infructueux.

OXYDATION PAR NO_3H FUMANT. — La réaction effectuée sur 1 g de cétone conduit à l'acide cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylique, identique à un échantillon authentique. Rendement : 0,85 g (90 p. 100).

RÉDUCTION PAR LiAlH_4 . — La réduction effectuée dans les conditions habituelles sur 1 g de cétone (0,0045 mol) conduit au (cyclohexyl-1 cyclohexyl) éthyl carbinol. Rendement : 0,8 g (80 p. 100). F : 50°.

Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}$, p. 100 : H actif, 0,445. — Tr. : 0,423.

H, 12,60. — Tr. : 12,36; 12,82.

C, 80,42. — Tr. : 79,81.

3) Préparation et étude de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) isoamyl cétone $\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ (III) $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}$. — *a)* Pré-

paration de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) isoamyl cétone. — 5 g de chlorure d'acide (0,0219 mol) dissous dans 50 cm³ d'éther anhydre sont ajoutés à 70 cm³ d'une solution molaire de $(\text{CH}_3)_2\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{MgBr}$ dans l'éther (0,07 mol). Rendement : 5,1 g (88 p. 100). E_{12} : 185°-188°.

Calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}$, p. 100 : C, 81,75. — Tr. : 81,89.

H, 12,20. — Tr. : 12,41.

b) Propriétés de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) isoamyl cétone. — **ACTION DU CHLORHYDRATE D'HYDROXYLAMINE.** — Un essai pour obtenir l'oxime effectué dans les conditions où l'oxime de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone a été obtenue (voir p. 631), s'est révélé infructueux.

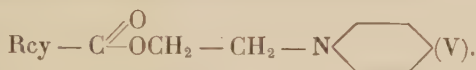
ONXYDATION PAR NO_3H FUMANT. — La réaction effectuée sur 0,5 g de cétone conduit à l'acide cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylique, identique à un échantillon authentique. Rendement : 0,24 g (60 p. 100).

REDUCTION PAR LiAlH_4 . — La réduction effectuée dans les conditions habituelles sur 2 g de cétone (0,0076 mol) conduit au (*cyclohexyl-1 cyclohexyl*) isoamyl carbinol. Rendement : 1,7 g (85 p. 100).

Cet alcool donne dans les conditions habituelles une phényluréthane. F : 126°-127° (cristallisée dans l'éther de pétrole).

Analyse de la phényluréthane : Calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{N}$, p. 100 : N, 3,64. — Tr. : 3,67.

B. — Préparation et étude du cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylate de méthyle $\text{Rcy} - \text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{OCH}_3$ (IV) et du cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylate de β -pipéridinoéthyle :



1) Préparation et étude du cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylate

de méthyle $\text{Rcy} - \text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{OCH}_3$ (IV) $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$. — a) Préparation du cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylate de méthyle. — 10 g du chlorure de l'acide cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylique (0,0438 mol) et 5 cm³ de méthanol (0,124 mol) sont mélangés à 5 cm³ de pyridine anhydre. Le tout est porté à ébullition pendant 1 heure. Après le traitement habituel, le *cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylate de méthyle* est séparé par distillation. Rendement : 9,5 g (88 p. 100). E_{17} : 150°-151°.

Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$, p. 100 : C, 74,95. Tr. : 73,79 ; 75,27.
H, 10,77. — Tr. : 10,64 ; 10,71.

b) Étude du cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylate de méthyle. — SAPONIFICATION EN MILIEU ALCALIN. — 0,235 g d'ester (0,00104 mol) sont dissous dans 5 cm³ de potasse méthanolique 0,935 M (0,00467 mol). Le tout est chauffé pendant 3 heures à ébullition. Un indice de saponification montre que seulement 3 p. 100 d'ester ont été saponifiés.

SAPONIFICATION PAR L'ACIDE SULFURIQUE CONCENTRÉ. — 1,134 g d'ester (0,0050 mol) sont dissous dans 5 cm³ d'acide sulfurique concentré. Après 3 minutes de contact, on sépare les fractions neutres des fractions acides par la méthode habituelle. Les fractions acides sont de l'acide cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylique identique à un échantillon authentique. Rendement : 884 mg (83 p. 100).

ACTION DU BROMURE DE MÉTHYL MAGNÉSIUM. — 4 g d'ester (0,0179 mol) dissous dans 10 cm³ d'éther anhydre sont ajoutés à 60 cm³ de CH₃MgBr 1,0 M (0,06 mol.). L'éther est chassé par distillation et remplacé par 60 cm³ d'oxyde de butyle sec. Le tout est chauffé 16 heures à ébullition. Le mélange réactionnel traité de la manière habituelle ne contient pas de fractions acides. L'huile brute ainsi obtenue est saponifiée par de l'acide sulfurique concentré. On obtient ainsi 1,3 g d'acide cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylique et de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone.

Rendement en (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone 2,4 g (65 p. 100) identifiée par son oxime.

2) Préparation et étude du cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylate

de β -pipéridinoéthyle Rcy — C $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ // \end{smallmatrix}$ — OCH₂ — CH₂ — N  (V). —

a) Préparation du cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylate de pipéridinoéthyle. — Préparé selon la méthode décrite par Kopp et Tchoubar ⁽¹⁰⁾.

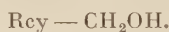
b) Étude du cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylate de β -pipéridinoéthyle. — **SAPONIFICATION EN MILIEU ALCALIN.** — 0,64 g d'ester (0,0018 mol) sont dissous dans 35 cm³ de potasse méthanolique 0,935 M (0,0046 mol). Le tout est porté à ébullition pendant 3 heures. Le traitement par la méthode habituelle ne montre pas traces d'acides.

SAPONIFICATION PAR L'ACIDE SULFURIQUE CONCENTRÉ. — 0,978 g (0,0027 mol) sont dissous dans 3 cm³ d'acide sulfurique concentré. Après 3 minutes de contact on isole par la méthode habituelle l'acide cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylique, identique à un échantillon authentique. Rendement : 504 mg (88 p. 100).

ACTION DU BROMURE DE MÉTHYL MAGNÉSIUM. — 3,8 g d'ester (0,0118 mol) dilués dans 40 cm³ d'éther sont additionnés de 75 cm³ de CH₃MgBr 1,0 M (0,075 mol). Le tout est chauffé à ébullition de l'éther pendant 8 heures. Après la séparation du produit par les méthodes habituelles, l'ester est récupéré intégralement.

C. — Préparation et étude du paratoluène sulfonate RcyCH₂OTos.

1) Préparation du (cyclohexyl-1 cyclohexyl) carbinol :



Ce composé a été décrit antérieurement ⁽¹¹⁾.

2) Préparation du paratoluène sulfonate correspondant :



12 g de l'alcool précédent (0,061 mol) et 12 g du chlorure de l'acide paratoluène sulfonique (0,063 mol) sont dissous dans 36 cm³ de pyridine anhydre. Le tout est laissé au repos 48 heures. Le paratoluène sulfonate est isolé à la manière habituelle. Rendement : 19 g (90 p. 100). F : 94° (cristallisé dans l'hexane).

Calc. pour C₂₀H₃₀OS, p. 100 : C, 68,53. — Tr. : 68,65.

H, 8,63. — Tr. : 8,81.

3) **Étude du paratoluène sulfonate.** — Action du malonate sodé. — 1,42 g de Na (0,062 mol) est ajouté à 25 cm³ d'alcool absolu. Après disparition du sodium on ajoute 9,8 g de malonate d'éthyle (0,062 mol). L'alcool est éliminé par distillation sous pression réduite. 19 g de paratoluène sulfonate (0,054 mol) dans 25 cm³ de benzène anhydre sont ajoutés. Le mélange est porté à ébullition pendant 36 heures. Après élimination des solvants, le paratoluènesulfonate est récupéré intégralement.

ACTION DE L'IODURE DE SODIUM. — 0,212 g de paratoluène sulfonate (0,0006 mol) dissous dans 5 cm³ d'une solution acétonique 0,126 M de INa (0,00063 mol) sont chauffés pendant 65 heures à 80°. Un dosage effectué sur le mélange réactionnel montre que seulement 19 p. 100 de paratoluènesulfonate ont réagi.

II. — Étude des énolates bromomagnésien et sodique

de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone.

A. — Énolate halogénomagnésien de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone.

a) **Action de Br₂.** — A l'énolate préparé à partir de 5 g de cétone (0,024 mol) on ajoute goutte à goutte 1,3 cm³ de Br₂ (0,025 mol) dissous dans 30 cm³ d'éther anhydre. La réaction est exothermique. Le brome réagit instantanément. On isole le produit selon les méthodes courantes. Un dosage de brome organique effectué sur le produit brut obtenu indique un pourcentage de brome pour 23,5 p. 100 au lieu de 27,9 p. 100 si la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) bromométhyl cétone était pure : ce qui indique pour ce dernier composé un rendement de 84 p. 100. Cette cétone bromée cristallisée est identique à un échantillon authentique.

b) **Action de CO_2 .** — A l'énolate préparé à partir de 5 g de cétone, on ajoute un gros excès de neige carbonique. Après avoir isolé les produits de la manière habituelle, mais en faisant attention de ne pas être en milieu trop acide, et en épuisant rapidement, on obtient 3 g (rendement 50 p. 100) d'un acide qui, mis en contact, un certain temps, avec une solution aqueuse acide, donne un dégagement gazeux et la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone. Il s'agit donc de l'acide (*cyclohexyl-1' cyclohexyl*)-3 oxo propionique $\text{Rcy} - \text{CO} - \text{CH}_2\text{COOH}$. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$.

c) **Action du diéthylaminoacétonitrile.** — A l'énolate préparé à partir de 5 g de cétone (0,024 mol), on ajoute goutte à goutte 6 g du diéthylaminoacétonitrile (0,0535 mol). Aucune réaction apparente ne se manifeste, aussi chauffe-t-on pendant 12 heures à ébullition. Après refroidissement le mélange réactionnel est versé sur de la glace pilée et acidifié par une solution aqueuse de SO_3H_2 à 10 p. 100. A ce moment, on observe une précipitation de cristaux, le sulfate de la (*cyclohexyl-1' cyclohexyl*)-1 imino-3 diéthylamino-4 butanone-1. F : 178° . Rendement : 4,7 g.

Ces cristaux mis en suspension dans une solution aqueuse d'acide sulfurique à 10 p. 100 se dissolvent au bout de 1/4 d'heure de chauffage à ébullition. Après refroidissement on alcalinise et on épuise à l'éther. Après élimination du solvant on obtient une huile qui, par addition d'acide sulfurique dilué, ne redonne pas de cristaux mais qui, additionnée d'éther chlorhydrique, donne un chlorhydrate. F : 182° : le chlorhydrate de la (*cyclohexyl-1' cyclohexyl*)-1 one-3 diéthylamino-4 butanone-1.

Calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{NCl}$, p. 100 : Cl, 9,93. — Tr. : 9,95.

Un spectre U. V. a mis en évidence pour ce composé la présence d'un groupement β -dicétonique.

L'oxydation de ce composé par NO_3H fumant conduit à l'acide cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylique identique à un échantillon authentique.

Cette β -dicétone 0,9 g (0,0028 mol) chauffée pendant 10 heures dans 30 cm^3 de potasse méthanolique 1,4 M (0,042 mol) reste intacte.

d) **Action de l'éthoxydiéthylaminométhane.** — 1° A l'énolate préparé à partir de 5 g de cétone (0,024 mol) on ajoute 6 g d'éthoxydiéthylaminométhane (0,046 mol) dilués dans 30 cm^3 d'éther. La réaction est exothermique, on chauffe cependant 12 heures à ébullition. Après traitement habituel, on isole 3,7 g de fractions neutres indistillables, même sous un vide poussé.

2° L'énolate préparé à partir de 5 g de cétone (0,024 mol) est ajouté

goutte à goutte à 6 g d'éthoxydiéthylaminométhane (0,046 mol) diluées dans 30 cm³ d'éther, avec agitation mécanique. Après isolement des produits par les méthodes habituelles, on obtient une huile visqueuse qui par addition d'éther chlorhydrique donne le chlorhydrate de la (*cyclohexyl-1 cyclohexyl*) *diéthylamino éthyl cétone*. Rendement 5,9 g (75 p. 100). F : 166° (cristallisé dans l'alcool isopropylique).

Calc. pour C₁₉H₃₆ONCl, p. 100 : Cl, 10,75. — Tr. : 10,70.

Un spectre I. R. a confirmé la structure cétonique de ce composé.

3° *Identification de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) diéthylamino éthyl cétone*. Le chlorhydrate de ce composé (1 g) dissous dans 10 cm³ d'une solution aqueuse de ClH à 20 p. 100, après un entraînement à la vapeur de 3 heures, est récupéré intégralement.

L'iodométhylate de cette β-aminocétone est préparé.

Calc. pour C₂₀H₃₈ONI, p. 100 : I, 29,2. — Tr. : 28,2.

2,8 g d'iodométhylate (0,00645 mol) sont ajoutés à une suspension dans l'eau d'Ag₂O préparé à partir de 2,4 g de NO₃Ag (0,0141 mol). Il se forme immédiatement une huile. Une odeur de diéthylamine se dégage. Après épuisement et élimination de l'éther on obtient 0,9 g de produit qui réduit par LiAlH₄; dans les conditions habituelles donne la même phényluréthane que le (*cyclohexyl-1 cyclohexyl*) méthyl carbinol. Le produit obtenu dans cette réaction est donc la (*cyclohexyl-1 cyclohexyl*) méthyl cétone. Dans les fractions aqueuses, nous avons pu caractériser le formol par la réaction colorée de Schryver⁽⁵²⁾.

e) *Action de la β-chloroéthyl N-diéthylamine*. — A l'énolate préparé à partir de 2 g de cétone (0,01 mol) sont ajoutés 3 g de β-chloroéthyl N-diéthylamine (0,021 mol). Après isolement des produits par la méthode habituelle, on obtient une huile aminée qui donne le chlorhydrate de la (*cyclohexyl-1 cyclohexyl*) β-diéthylamino *propyl cétone*. Rendement : 0,2 g (6 p. 100). F : 220°.

Calc. pour C₂₀H₃₈ONCl, p. 100 : Cl, 10,33. — Tr. : 10,50.

f) *Action du bromure d'isobutyle*. — Deux expériences ont été effectuées, chacune sur un énolate préparé à partir de 5 g de cétone (0,024 mol) avec addition de 10 cm³ (0,092 mol) de bromure d'isobutyle.

La première a été effectuée dans l'éther en présence de Br₂Mg préparé à partir de 1 g de magnésium et 2 cm³ de Br₂ (0,042 mol). Le mélange a été chauffé à ébullition pendant 5 heures.

La deuxième a été effectuée en ajoutant 50 cm³ d'oxyde de butyle

(52) S. B. SCHRYVER, *Proc. Roy. Soc.*, 1910, **82**, 226.

après avoir éliminé l'éther, en présence de 0,2 g de Cl_3Fe . Le mélange a été chauffé pendant 5 heures à ébullition.

Pour ces deux expériences, après avoir séparé les produits par les méthodes habituelles, la (cyclohexyl-1-cyclohexyl) méthyl cétone a été récupérée intégralement.

g) Action de l'aldéhyde éthylique. — L'énolate préparé à partir de 3,4 g de cétone (0,0164 mol) est ajouté goutte à goutte avec agitation mécanique à 3 cm³ d'aldéhyde éthylique (0,0534 mol). L'addition terminée, on verse le mélange dans une solution saturée de ClNH_4 . Après isolement des produits par la manière habituelle, on obtient par distillation une fraction principale $\text{E}_{0,7}$ 150°-158°. Rendement : 2,5 g.

Une chromatographie sur célite a permis de séparer de cette fraction deux composés : la (cyclohexyl-1'-cyclohexyl)-1 butène-2 one-1. F : 44°-46° (tube). Un spectre U. V. a mis en évidence la structure d'une cétone éthylénique ; et le (cyclohexyl-1'-cyclohexyl)-1 hydroxy-2 butane. Un spectre U. V. a confirmé cette structure.

Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2$, p. 100 : C, 76,14. — Tr. : 76,17.

H, 11,18. — Tr. : 11,52.

B. — Énolate sodique de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone.

a) Action de Br_2 . — A l'énolate sodique préparé à partir de 5 g de cétone (0,024 mol) on ajoute 1,25 cm³ de Br_2 (0,024 mol) goutte à goutte. La réaction est immédiate, du bromure de sodium précipite. De l'eau est ajoutée et on épuise. Un dosage de Br minéral effectué sur les fractions aqueuses indique que le brome s'est fixé à 80 p. 100 sur la molécule organique.

b) Action du bromure d'isobutyle. — A l'énolate sodique préparé à partir de 5 g de cétone (0,024 mol), on ajoute 6,6 g de bromure d'isobutyle (0,048 mol). Après un chauffage de la solution toluénique pendant 15 jours à ébullition, on ajoute de l'eau et on épuise. Un dosage de Br minéral effectué sur les fractions aqueuses montre que 70 p. 100 du bromure d'isobutyle ont réagi. Par distillation, on isole la (cyclohexyl-1 cyclohexyl isoamyl cétone, identifiée par comparaison des spectres I. R. Rendement 3,2 g (50 p. 100).

c) Action de la β -chloroéthyl N-diéthylamine. — A l'énolate préparé à partir de 5 g de cétone (0,024 mol) on ajoute 4 g de β -chloroéthyl N-diéthylamine (0,029 mol). La solution toluénique est chauffée pendant 6 heures à ébullition. Après refroidissement, on sépare les fractions neutres et aminées par la méthode habituelle. Après élimination

des solvants et de la β -chloroéthyl N-diéthylamine, la (*cyclohexyl-1 cyclohexyl*) β -diéthylamine butyl cétone est isolée. Rendement : 3 g (40 p. 100). E_1 : 120°-125°.

Calc. pour $C_{20}H_{38}ONCl$, p. 100 : Cl, 10,33 — Tr. : 10,5

d) Action de l'éthoxydiéthylaminométhane. — Deux expériences ont été effectuées, chacune sur un énoate préparé à partir de 5 g de cétone (0,024 mol), avec addition de 6 g d'éthoxydiéthylaminométhane (0,046 mol) dissous dans 60 cm³ de benzène sec. Le mélange réactionnel est porté à ébullition 1/4 d'heure dans la première expérience 18 heures dans la seconde.

Dans les deux cas les produits initiaux sont récupérés souillés de résine.

e) Action de l'aldéhyde éthylique. — A l'énoate préparé à partir de 5 g de cétone (0,024 mol), on ajoute goutte à goutte 5 cm³ d'aldéhyde éthylique (0,089 mol). On traite le mélange réactionnel par la méthode habituelle et par distillation on isole un mélange de (*cyclohexyl-1' cyclohexyl-1*) butène-2 one-1 et de (*cyclohexyl-1' cyclohexyl-1*) hydroxy-2 one-1 butane. Rendement : 0,6 g.

f) Action de la diéthylamine et du trioxyméthylène (diméthylformamide). — A un énoate obtenu à partir de 5 g de cétone (0,024 mol) on ajoute 3,5 g de diéthylamine anhydre (0,048 mol) et 1,45 g de trioxyméthylène (0,016 mol) dissous dans 60 cm³ de diméthylformamide. Le mélange est porté à ébullition pendant 16 heures. Les fractions neutres et aminées sont séparées de la manière habituelle. On obtient une huile aminée qui donne le chlorhydrate de la (*cyclohexyl-1 cyclohexyl*) β -diéthylamino éthyl cétone, identique à un échantillon authentique. Rendement : 1,6 g (20 p. 100).

g) Action de la diéthylamine et du trioxyméthylène (dioxanne). — A un énoate préparé à partir de 5 g de cétone (0,024 mol) on ajoute 3,5 g de diéthylamine anhydre (0,048 mol), 1,6 g de trioxyméthylène (0,018 mol) dissous dans 60 cm³ de dioxanne. Le mélange est porté à ébullition pendant 16 heures. Après avoir isolé les fractions neutres et aminées de la manière habituelle, on récupère les produits initiaux souillés de résine.

h) Action du chlorhydrate de diéthylamine et d'une solution aqueuse de formol. — A un énoate obtenu à partir de 5 g de cétone (0,024 mol) on ajoute 3,5 g de chlorhydrate de diéthylamine (0,032 mol) et 2,75 cm³ d'une solution aqueuse de formol à 40 p. 100 (0,037 mol), le tout dissous dans 60 cm³ d'alcool isoamylique. Le mélange est porté à ébulli-

tion pendant 16 heures. Après avoir isolé les fractions neutres et aminées de la manière habituelle, on récupère les produits initiaux souillés de résines.

C. — Action de l'énolate chloromagnésien de la pinacoline sur l'éthoxydiéthylaminométhane.

L'énolate de la pinacoline a été préparé en ajoutant 220 cm³ de chlorure de butyltertiaire magnésium 0,49 M (0,11 mol) à 9 g de pinacoline (0,09 mol). Cet énoate est ajouté goutte à goutte à 12 g d'éthoxydiéthylaminométhane (0,092 mol). On sépare par les méthodes habituelles les fractions neutres et aminées.

Les fractions aminées, après élimination de l'éthoxydiéthylaminométhane donnent une huile qui conduit au chlorhydrate de la *tertio-butyl β-diéthylamino éthyl cétone* dont la structure a été confirmée par spectre I. R. Rendement : 6 g (30 p. 100).

Calc. pour C₁₁H₂₄NOCl, p. 100 : Cl, 16,03. — Tr. : 16,80.

CONCLUSIONS

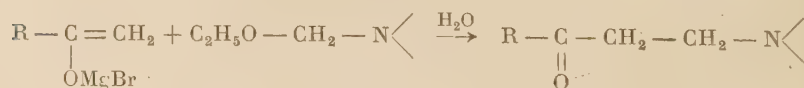
L'étude des manifestations de l'effet stérique lors de nombreuses réactions faisant intervenir des composés comportant le radical cyclohexyl-1 cyclohexyle, a permis d'orienter notre travail dans deux directions : l'une pratique, car nous avons résolu certains problèmes de synthèse, l'autre théorique, car nous avons apporté une contribution au problème de l'effet stérique en liaison avec celui des mécanismes réactionnels.

Conclusions expérimentales. — L'échec de toutes les réactions classiques, essayées pour fixer une chaîne plus au moins longue sur le radical cyclohexyl-1 cyclohexyle en utilisant comme matière première le chlorure de l'acide cyclohexyl-1 cyclohexane carboxylique, nous a conduit à utiliser comme réactifs intermédiaires les énoates soit halogénomagnésien, soit sodique de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone.

Par ce biais, il a été possible de réaliser l'alcoylation, l'aminoalcoylation, l'hydroxyalcoylation de cette dernière cétone.

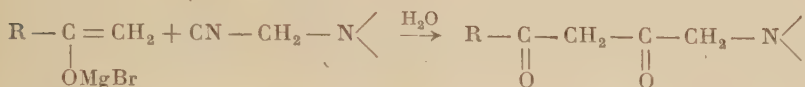
Nous avons ainsi réalisé trois nouvelles réactions :

1° L'action d'un énoate bromomagnésien sur un α-amino-éther conduit à une β-aminocétone :



Cette réaction a été généralisée (*)⁽⁵³⁾ et permet d'obtenir aisément l'aminolcoylation de cétones méthylées α -trisubstituées du type général $\text{>C} - \text{CO} - \text{CH}_3$; or ce sont précisément pour ces cétones que la réaction de Mannich échoue ou donne de très mauvais rendements.

2° L'action d'un énoate bromomagnésien sur un α -aminoéther conduit à une ω -amino β -dicétone :



Cette réaction a pu être étendue aux nitriles simples; elle conduit dans ce cas à une β -dicétone (*)⁽⁵³⁾.

3° L'énoate sodique de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone chauffé en présence de trioxyméthylène dans du diméthylformamide conduit à la β -aminocétone correspondante.

De plus, cette étude préliminaire du comportement des énoates métalliques a déjà permis et permettra probablement l'élaboration de nouvelles réactions susceptibles de rendre de grands services en synthèse organique.

Ainsi par exemple :

a) Nous avons pu montrer (*)⁽⁵⁴⁾ que les composés organomagnésiens résultant de l'action du magnésium sur des cétones α -halogénées, en réagissant sur des α -aminoéthers conduisent également à des β -aminocétones.

b) Récemment Jacques, Rivière-Larramona et Tchoubar⁽⁵⁵⁾ ont montré que l'action d'un α -aminoéther sur un réactif de Reformatsky (ester bromé + Zn ou Mg) conduit à un β -aminoester inaccessible par la méthode de Mannich. Il est donc prévisible que l'étude de différents composés α -bromés (amides, nitriles, etc.) qui ne sont pas susceptibles de conduire à un réactif de Grignard, réagiront avec des réactifs appropriés dans les conditions de la réaction de Reformatsky.

Conclusions théoriques. — Ce travail a montré que l'empêchement stérique créé par le radical cyclohexyl-1 cyclohexyle s'exerce non seulement lors de l'attaque nucléophile du carbone adjacent à ce radical

⁽⁵³⁾ M. CHARPENTIER-MORIZE, H. RIVIÈRE-LARRAMONA et B. TCHOUBAR, 16^e Congrès International de Chimie, Paris, 1957, Résumés p. 125.

(*) Tous les travaux auxquels j'ai participé et qui sont mentionnés dans ces conclusions ont été menés parallèlement à la rédaction du présent travail.

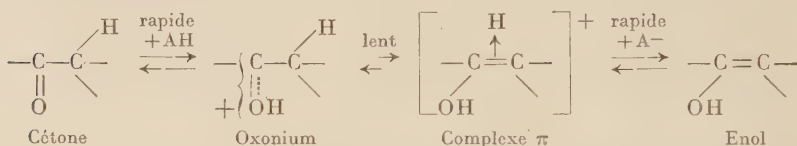
⁽⁵⁴⁾ M. CHARPENTIER-MORIZE, H. RIVIÈRE-LARRAMONA et B. TCHOUBAR, *Comptes Rendus*, 1957, **245**, 2313.

⁽⁵⁵⁾ J. JACQUES, H. RIVIÈRE-LARRAMONA et B. TCHOUBAR, *Comptes rendus*, 1958, **246**, 1224.

mais aussi, ce qui est un phénomène peu classique en série non aromatique, lors de l'attaque d'un atome plus lointain.

Ce dernier phénomène s'est manifesté principalement au cours des tentatives de l'énolisation par catalyse basique de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone. Pour interpréter ce résultat, nous avons été amenée à supposer que l'hydrogène devant s'éliminer de la molécule lors de cette réaction a une position délinée : cet hydrogène doit être dans un plan perpendiculaire à celui du carbonyle. Cette exigence stéréo-électronique implique une interférence entre l'un des cycles cyclohexaniques et la base liée presque covalentiellement à l'hydrogène.

D'autre part, pour expliquer la non sensibilité à l'empêchement stérique de l'énolisation par catalyse acide de la (cyclohexyl-1 cyclohexyl) méthyl cétone, il nous a paru raisonnable de rapprocher cette réaction d'une réaction d'élimination pseudo-unimoléculaire et par analogie de proposer le mécanisme suivant :



Dans ce cas, la base n'est pas partie intégrante de l'état de transition du stade déterminant la vitesse réactionnelle. Un tel mécanisme ne peut donc pas être sensible à l'empêchement stérique créé par le radical cyclohexyl-1 cyclohexyle.

Une étude cinétique de l'énolisation par catalyse acide pourra, nous l'espérons, démontrer la validité de cette hypothèse et préciser les conditions de structure et de milieu favorables à ce mécanisme.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Quelques conséquences physiques
de la mésomérie.

VU ET APPROUVÉ

Paris, le 12 avril 1958.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PÉRÈS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN SARRAILH.

